

USO DE ISATUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE RECIDIVANTE Y/O REFRACTARIO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos nº 62/944,809, presentada el 6 de diciembre de 2019; solicitud de patente europea nº 20315186.5, presentada el 17 de abril de 2020; solicitud provisional de Estados Unidos nº 63/023,198, presentada el 11 de mayo de 2020; solicitud provisional de Estados Unidos nº 63/037,353, presentada el 10 de junio de 2020; y solicitud provisional de Estados Unidos nº 63/094,833, presentada el 21 de octubre de 2020; el contenido de cada una de ellas se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

PRESENTACIÓN DE LA LISTA DE SECUENCIAS EN UN ARCHIVO DE TEXTO ASCII

[0002] El contenido de la siguiente presentación en archivo de texto ASCII se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad: un formato legible por ordenador (CRF) de la Lista de Secuencias (nombre del archivo: 183952033040SEQLIST.txt, fecha de registro: 4 de diciembre de 2020, tamaño: 10 KB).

CAMPO

[0003] La presente descripción se refiere a métodos de tratamiento del mieloma múltiple mediante la administración de un anticuerpo anti-CD38 en combinación con carfilzomib y dexametasona.

ANTECEDENTES

[0004] El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad de células plasmáticas malignas que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea (BM) y la producción de cantidades excesivas de una inmunoglobulina monoclonal (generalmente del tipo IgG o IgA o cadena ligera libre en la orina, es decir, paraproteína, proteína M o componente M). Los pacientes con MM pueden experimentar dolor de huesos, fracturas óseas, fatiga, anemia, infecciones, hipercalcemia y problemas renales (Rollig *et al.* (2015) *Lancet*. 385(9983):2197-208). La expresión de CD38 es especialmente notable en el MM, ya que >98% de los pacientes son positivos para esta proteína (Goldmacher *et al.* (1994) *Blood*. 84(9):3017-25; Lin *et al.* (2004) *Am J Clin Pathol*. 121(4):482-8). La expresión fuerte y uniforme de CD38 en las células clonales malignas del MM contrasta con el patrón de expresión restringido en las células normales, lo que sugiere que este antígeno puede ser útil para dirigirse específicamente a las células tumorales.

[0005] El objetivo actual del tratamiento del MM es controlar la enfermedad con la mayor eficacia posible, para maximizar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. La trayectoria de la enfermedad varía en cada paciente, pero las recaídas son inevitables, y la profundidad y la duración de la respuesta a cada tratamiento tras la recaída suelen disminuir. En general, los pacientes con MM recibirán durante su vida regímenes de tratamiento que incluyen agentes tales como inhibidores del proteasoma (p. ej., bortezomib, ixazomib y carfilzomib) y agentes inmunomoduladores o "IMiD®" (p. ej., lenalidomida, pomalidomida y talidomida), anticuerpos monoclonales (p. ej., elotuzumab), inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) (p. ej., panobinostat) solos o en combinación. Sin embargo, una vez que el paciente se vuelve refractario a esos agentes, la supervivencia es limitada y se necesitan nuevas opciones de tratamiento para tratar a los pacientes después de que hayan fracasado el trasplante de células madre (SCT), la quimioterapia, los inhibidores del proteasoma y los fármacos inmunomoduladores (IMiD®). A pesar de la espectacular mejora de los resultados de los pacientes con las nuevas terapias, el MM sigue siendo una enfermedad incurable. Por lo tanto, el tratamiento de los pacientes que han recibido de una a tres líneas de tratamiento previas para el mieloma múltiple sigue siendo una necesidad médica no cubierta.

[0006] Todas las referencias citadas en el presente documento, incluidas las solicitudes de patentes, publicaciones de patentes y números de acceso de UniProtKB/Swiss-Prot, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, como si se indicara específica e individualmente que cada referencia se incorpora por referencia.

SUMARIO

[0007] Se proporciona un método de tratamiento de un individuo humano que tiene mieloma múltiple, que comprende la administración al individuo de un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), carfilzomib y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido al menos una terapia previa (p. ej., de una a tres terapias previas) para el mieloma múltiple, y en donde el tratamiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) del individuo. En algunas realizaciones, el tratamiento prolonga la supervivencia global (SG) del individuo. Se proporciona un

método para tratar a un individuo humano que tiene mieloma múltiple, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), carfilzomib y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido más de tres terapias previas para el mieloma múltiple, y en donde el tratamiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) del individuo. En algunas realizaciones, el tratamiento prolonga la supervivencia global (SG) del individuo.

[0008] También se proporciona un método para tratar a un individuo humano que tiene mieloma múltiple, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), carfilzomib y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido al menos una terapia previa (p. ej., de una a tres terapias previas) para el mieloma múltiple, y en donde el tratamiento prolonga la supervivencia global (SG) del individuo.

[0009] También se proporciona un método para tratar a un individuo humano que tiene mieloma múltiple, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una

CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), carfilzomib y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido más de tres terapias previas para el mieloma múltiple, y en donde el tratamiento prolonga la supervivencia global (SG) del individuo.

[0010] En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar a un individuo humano que tiene mieloma múltiple, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), carfilzomib y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido al menos una terapia previa (p. ej., de una a tres terapias previas) para el mieloma múltiple, y en donde el individuo es negativo para la enfermedad mínima residual en un umbral de 10⁻⁵ o menos después del tratamiento.

[0011] En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar a un individuo humano que tiene mieloma múltiple, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), carfilzomib y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo recibió al menos una terapia previa (p. ej., de una a tres terapias previas) para el mieloma múltiple, y en donde el individuo tiene insuficiencia renal al inicio del tratamiento.

[0012] En algunas realizaciones, el individuo ha recibido una terapia previa para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo ha recibido más de una terapia previa para el mieloma

múltiple (p. ej., tal como dos terapias previas o tres terapias previas). En algunas realizaciones, el individuo ha recibido más de tres terapias previas para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo ha recibido terapia previa con un inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el individuo ha recibido terapia previa con un fármaco inmunomodulador (p. ej., talidomida, lenalidomida y/o pomalidomida). En algunas realizaciones, el individuo ha recibido terapia previa con un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador. En algunas realizaciones, el individuo está clasificado como estadio I o estadio II según el Sistema Internacional de Estadificación Revisado para el Mieloma Múltiple (R-ISS) al inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo está clasificado como estadio III según el R-ISS al inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo no está clasificado según el R-ISS al inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo tiene una o más anomalías citogenéticas seleccionadas del grupo que consiste en: del(17p), t(4;14) y t(14;16). En algunas realizaciones, el individuo tiene insuficiencia renal al inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo tiene entre 65 y menos de 75 años de edad al inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo tiene 75 años o más al inicio del tratamiento.

[0013] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab.

[0014] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona se administran en un primer ciclo de 28 días, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en la dosis de 10 mg/kg los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días, el carfilzomib se administra en la dosis de 20 mg/m² los días 1 y 2 y en la dosis de 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del primer ciclo de 28 días, y la dexametasona se administra en la dosis de 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona se administran además en uno o más ciclos de 28 días después del primer ciclo de 28 días, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en la dosis de 20 mg/m² los días 1 y 15 del uno o más ciclos de 28 días después del primer ciclo de 28 días, el carfilzomib se administra en una dosis de 56 mg/m² en cada uno de los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 del uno o más uno o más ciclos de 28 días después del primer ciclo de 28 días, y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 del uno o más uno o más ciclos de 28 días después del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra antes del anticuerpo anti-CD38, y en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra antes del carfilzomib los días 1, 8 y 15 del primer ciclo de 28 días; y en donde la dexametasona se administra antes del anticuerpo anti-CD38 el día 22 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra antes del anticuerpo anti-CD38, y en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra antes del carfilzomib los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días después del primer ciclo de 28 días; y en donde la dexametasona se administra antes del

carfilzomib el día 8 de cada ciclo de 28 días después del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el carfilzomib se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra por vía oral.

[0015] En algunas realizaciones, el individuo es negativo para la MRD (por sus siglas en inglés, *minimal residual disease*) en un umbral de 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} o menos después del tratamiento.

[0016] También se proporcionan en el presente documento kits que comprenden un anticuerpo anti-CD38 para su uso en combinación con carfilzomib y dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en un individuo de acuerdo con uno cualquiera de los métodos del presente documento.

[0017] También se proporciona un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) para usar en un método de tratamiento del mieloma múltiple en un individuo, comprendiendo el método la administración al individuo del anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido al menos una terapia previa (p. ej., de una a tres terapias previas) para el mieloma múltiple, y en donde el tratamiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) del individuo.

[0018] También se proporciona un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) para usar en un método de tratamiento del mieloma múltiple en un individuo, comprendiendo el método la administración al individuo del anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona, en donde el

anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido más de tres terapias previas para el mieloma múltiple, y en donde el tratamiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) del individuo.

[0019] En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) para usar en un método de tratamiento del mieloma múltiple en un individuo, comprendiendo el método la administración del anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona al individuo, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido al menos una terapia previa para el mieloma múltiple, y en donde el individuo es negativo para la enfermedad mínima residual en un umbral de 10⁻⁵ o menos después del tratamiento.

[0020] En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) para usar en un método de tratamiento del mieloma múltiple en un individuo, comprendiendo el método la administración del anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona al individuo, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en una dosis de 10 mg/kg, el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² o 56 mg/m², y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg, en donde el individuo ha recibido al menos una terapia previa para el mieloma múltiple, y en donde el individuo tiene insuficiencia renal al inicio del tratamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0021] La **FIG. 1** proporciona un esquema del diseño del estudio del ensayo clínico descrito en los ejemplos.

[0022] La **FIG. 2** proporciona una pauta de administración de ejemplo para el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona.

[0023] La **FIG. 3** muestra las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) para pacientes que recibieron isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd) frente a los pacientes que recibieron carfilzomib + dexametasona (Kd).

[0024] La **FIG. 4** muestra un gráfico de bosque de los análisis de subgrupos para la supervivencia libre de progresión. Los círculos representan el cociente de riesgos instantáneos y las barras horizontales se extienden desde el límite inferior hasta el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la estimación del cociente de riesgos instantáneos.

[0025] La **FIG. 5** muestra las curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el siguiente tratamiento (TNT) para los pacientes que reciben isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd) frente a los pacientes que reciben carfilzomib + dexametasona (Kd).

[0026] La **FIG. 6** muestra una curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según el estado de la enfermedad mínima residual (MRD) para los pacientes que reciben isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd) frente a los pacientes que reciben carfilzomib + dexametasona (Kd).

[0027] La **FIG. 7** muestra otro gráfico de bosque de los análisis de subgrupos para la supervivencia sin progresión. Los círculos representan el cociente de riesgos instantáneos y las barras horizontales se extienden desde el límite inferior hasta el límite superior del intervalo de confianza del 95% de la estimación del cociente de riesgos instantáneos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0028] Tal y como se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes plurales a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una molécula" incluye opcionalmente una combinación de dos o más de dichas moléculas, y similares.

[0029] "Respuesta sostenida" se refiere al efecto sostenido en la prevención o el retraso de la progresión de una enfermedad (p. ej., mieloma múltiple) y/o la mejora de uno o más criterios de respuesta tras cesar un tratamiento. Por ejemplo, la respuesta al tratamiento del mieloma múltiple puede medirse según los criterios de Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group

consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473. (Véase también la **Tabla A** a continuación y la **Tabla B** del presente documento). En algunas realizaciones, la respuesta sostenida tiene una duración al menos igual que la duración del tratamiento, al menos 1.5X, 2.0X, 2.5X o 3.0X la duración del tratamiento.

Tabla A Criterios de respuesta estándar del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG)

Respuesta	Criterios del IMWG
Respuesta completa (CR)	- Inmunofijación negativa en suero y orina y - desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos y - <5% de células plasmáticas en los aspirados de médula ósea. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta completa estricta (sCR)	CR como se ha definido anteriormente más: - Relación normal de cadenas ligeras libres (0.26 a 1.65) y - Ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica (relación $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para los pacientes κ y λ, respectivamente, tras contar ≥ 100 células plasmáticas). Se necesitan dos evaluaciones consecutivas de los parámetros de laboratorio. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	- Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o - Reducción $\geq 90\%$ del nivel de proteína M en suero más proteína M en orina <100 mg/24 horas. - Disminución $\geq 90\%$ en la suma de los productos del diámetro perpendicular máximo (SPD) en comparación con el valor inicial en el plasmocitoma de tejidos blandos. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta parcial (PR)	- Reducción de $\geq 50\%$ de la proteína M en suero y reducción en 24 horas de la proteína M en orina en $\geq 90\%$ o a <200 mg/24 horas. - Además de los criterios enumerados anteriormente, si están presentes al inicio, también se requiere una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño (suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos o "SPD") de los plasmocitomas de tejidos blandos Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.

Respuesta mínima (MR)	Reducción $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ de la proteína M en suero y reducción de la proteína M en orina en 24 h de 50 a 89%, que sigue superando 200 mg/24 horas. Además de los criterios enumerados anteriormente, si están presentes al inicio, también se requiere una reducción de $\geq 50\%$ del tamaño (SPD) de los plasmocitomas de tejidos blandos. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Enfermedad estable (SD)	- No cumplir los criterios de CR, VGPR, PR, MR o enfermedad progresiva. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Enfermedad progresiva (EP)	Cualquiera de 1 o más de los siguientes criterios: Aumento de $\geq 25\%$ del valor más bajo confirmado en 1 cualquiera de los siguientes criterios: - Proteína M en suero (el aumento absoluto debe ser ≥ 0.5 g/dl). - Aumento de la proteína M en suero ≥ 1 g/dl si el componente M más bajo era ≥ 5 g/dl. - Componente M en orina (el aumento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24 horas). Aparición de nueva(s) lesión(es), aumento de $\geq 50\%$ desde el nadir en el SPD de >1 lesión, o aumento de $\geq 50\%$ en el diámetro más largo de una lesión previa >1 cm en el eje corto. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas para la EP en la proteína M.

*SPD, suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medidas

[0030] La expresión "formulación farmacéutica" se refiere a una preparación que tiene una forma tal que permite que la actividad biológica del principio activo sea efectiva, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se le administraría la formulación. Tales formulaciones son estériles. Los excipientes (vehículos, aditivos) "farmacéuticamente aceptables" son aquellos que pueden ser administrados razonablemente a un mamífero sujeto para proporcionar una dosis efectiva del principio activo empleado.

[0031] Como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a la intervención clínica diseñada para alterar el curso natural de la enfermedad o célula (p. ej., una célula cancerosa) que se está tratando durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión o mejora del pronóstico. Por ejemplo, un individuo es "tratado" con éxito si se mitigan o eliminan uno o más síntomas asociados con el cáncer, incluyendo, pero no limitado a la reducción de la proliferación de (o destrucción de) las células cancerosas, disminución de los síntomas resultantes de la enfermedad, aumento de la calidad de vida de los que sufren la enfermedad, disminución de la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, y/o prolongación de la supervivencia de los individuos.

[0032] Como se utiliza en el presente documento, "retrasar la progresión de una enfermedad" significa aplazar, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad (tal como el cáncer). Este retraso puede tener una duración variable, dependiendo de la historia de la enfermedad y/o del individuo que se está tratando. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Por ejemplo, se puede retrasar un cáncer en fase avanzada, tal como el desarrollo de metástasis.

[0033] Una "cantidad eficaz" es, al menos, la cantidad mínima necesaria para lograr una mejora medible o la prevención de un trastorno concreto. Una cantidad eficaz en el presente documento puede variar en función de factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, sexo y peso del individuo/paciente, y la capacidad del anticuerpo para producir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del tratamiento es superado por los efectos terapéuticos beneficiosos. Para el uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados tales como la eliminación o reducción del riesgo, disminución de la gravedad o retraso de la aparición de la enfermedad, incluidos los síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. En el caso del uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados clínicos tales como la disminución de uno o más síntomas que resultan de la enfermedad, aumento de la calidad de vida de los que sufren la enfermedad, disminución de la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, potenciación del efecto de otro medicamento tal como mediante direccionamiento, retraso de la progresión de la enfermedad y/o prolongación de la supervivencia. En el caso de cáncer o tumor, una cantidad eficaz del fármaco puede tener efecto en la reducción del número de células cancerosas; reducción del tamaño del tumor; inhibición (es decir, ralentización en cierta medida o a ser posible detención) de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibición (es decir, ralentización en cierta medida y a ser posible detención) de la metástasis tumoral; inhibición en cierta medida del crecimiento del tumor; y/o alivio en cierta medida de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Para los fines de la presente invención, una cantidad eficaz de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para llevar a cabo un tratamiento profiláctico o terapéutico, ya sea directa o indirectamente. Como se entiende en el contexto clínico, una cantidad eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede lograrse o no junto con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica. Así, una "cantidad eficaz" puede considerarse en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse que un solo agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más de otros agentes, puede lograrse o se logra un resultado deseable.

[0034] Como se utiliza en el presente documento, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Así pues, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al individuo.

[0035] Un "sujeto" o un "individuo" para los fines de tratamiento se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero, incluidos los seres humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoológico, para deportes o de compañía, tales como perros, caballos, gatos, vacas, etc. Preferiblemente, el mamífero es humano.

[0036] El término "anticuerpo" se utiliza en el presente documento en el sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales (incluidos anticuerpos monoclonales de longitud completa), anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (p. ej., anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[0037] Las cadenas ligeras humanas típicamente se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda, y las cadenas pesadas humanas típicamente se clasifican como mu, delta, gamma, alfa o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. La IgG tiene varias subclases, que incluyen, pero no se limitan a IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La IgM tiene subclases que incluyen, pero no se limitan a IgM1 e IgM2. La IgA se subdivide de forma similar en subclases que incluyen, pero no se limitan a IgA1 e IgA2. Dentro de las cadenas ligeras y pesadas de longitud completa, los dominios variable y constante típicamente están unidos por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo también la cadena pesada una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos más. Véase, p. ej., FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY (Paul, W., ed., Raven Press, 2ª ed., 1989), que se incorpora por referencia en su totalidad a todos los efectos. Las regiones variables de cada par de cadenas ligera/pesada típicamente forman un sitio de unión al antígeno. Los dominios variables de los anticuerpos típicamente presentan la misma estructura general de regiones almacén (FR) relativamente conservadas unidas por tres regiones hipervariables, también llamadas regiones determinantes de la complementariedad o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par suelen estar alineadas por las regiones almacén, lo que puede permitir la unión a un epítipo específico. Del extremo amino al extremo carboxilo, los dominios variables de las cadenas tanto ligeras como pesadas suelen comprender, por orden, los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

[0038] El término "conjunto de CDR" se refiere a un grupo de tres CDR que se encuentran en una única región variable capaz de unirse al antígeno. Los límites exactos de estas CDR se han definido de forma diferente según los distintos sistemas. El sistema descrito por Kabat (Kabat *et al.*, SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) y (1991)) no sólo proporciona un sistema de numeración de restos inequívoco aplicable a

cualquier región variable de un anticuerpo, sino que también proporciona límites de restos precisos que definen las tres CDR. Estas CDR pueden denominarse CDR de Kabat.

[0039] El término "Fc", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la secuencia de un fragmento de no unión al antígeno que resultaría de la digestión de un anticuerpo o producido por otros medios, ya sea en forma monomérica o multimérica, y puede contener la región bisagra. La fuente original de inmunoglobulina del Fc nativo es preferentemente de origen humano y puede ser cualquiera de las inmunoglobulinas. Las moléculas Fc están formadas por polipéptidos monoméricos que pueden unirse en formas diméricas o multiméricas mediante asociación covalente (es decir, enlaces disulfuro) y no covalente. El número de enlaces disulfuro intermoleculares entre las subunidades monoméricas de las moléculas Fc nativas está en el intervalo de 1 a 4 dependiendo de la clase (p. ej., IgG, IgA e IgE) o subclase (p. ej., IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgGA2 e IgG4). Un ejemplo de un Fc es un dímero unido por disulfuro que resulta de la digestión con papaína de una IgG. El término "Fc nativo", tal como se utiliza en el presente documento, es genérico para las formas monoméricas, diméricas y multiméricas.

[0040] Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "tasa de respuesta global" u "ORR" se refiere a la proporción de individuos/pacientes con respuesta completa estricta (sCR), respuesta completa (CR), respuesta parcial muy buena (VGPR) y respuesta parcial (PR), según la evaluación por el IRC utilizando los criterios de respuesta del IMWG descritos en Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346 y Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma". *Leukemia.* 20: 1467-1473. Véanse también la **tabla A** y **tabla B** del presente documento.

Visión general

[0041] Se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple en un individuo que ha recibido una, dos, tres o más de tres terapias previas para el mieloma múltiple. Los métodos comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona. En algunas realizaciones, el tratamiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) del individuo. En algunas realizaciones, el tratamiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) del individuo, en comparación con un individuo que no recibe tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG) del individuo, en comparación con un individuo que recibe tratamiento con carfilzomib y dexametasona, pero sin el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo es negativo para la enfermedad mínima residual (MRD) (p. ej., en un umbral de 10^{-4} o menos, 10^{-5} o menos, o 10^{-6} o menos) después de tratamiento.

Anticuerpos anti-CD38

[0042] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se une al CD38 humano. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica (p. ej., al menos uno cualquiera de 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores) a la SEQ ID NO: 7. Adicional o alternativamente, en algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica (p. ej., al menos uno cualquiera de 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores) a la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un V_H que comprende la SEQ ID NO: 7 y un V_L que comprende la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9.

QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS
(SEQ ID NO: 7)

DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQKP GQSPRRLIYS ASRYIGVDP
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 8)

DIVMAQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQKP GQSPRRLIYS ASRYIGVDP
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 9)

[0043] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab (número de registro CAS: 1461640-62-9). El isatuximab, también conocido como hu38SB19 y SAR650984, es un anticuerpo anti-CD38 descrito en el documento WO 2008/047242 y en la patente de EE.UU. n° 8,153,765, cuyo contenido se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

[0044] La cadena pesada de isatuximab comprende la secuencia de aminoácidos:

QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS
ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE

LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
QQGNVFCSCV MHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 10)

y la cadena ligera de isatuximab comprende la secuencia de aminoácidos:

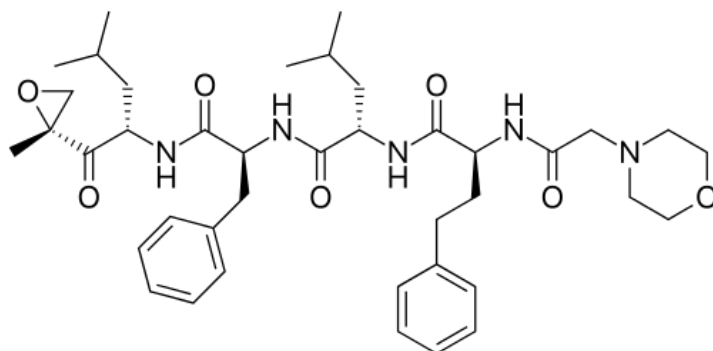
DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP
SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEN (SEQ ID NO: 11)

[0045] Los anticuerpos anti-CD38 pueden producirse usando métodos recombinantes. Para la producción recombinante de un anticuerpo antiantígeno, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo se aísla y se inserta en un vector replicable para su posterior clonación (amplificación del ADN) o para su expresión. El ADN que codifica el anticuerpo se puede aislar y secuenciar fácilmente usando procedimientos convencionales (p. ej., utilizando sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo). Hay muchos vectores disponibles. Los componentes del vector generalmente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: una secuencia señal, un origen de replicación, uno o más genes marcadores, un elemento potenciador, un promotor y una secuencia de terminación de la transcripción. El vector típicamente se transforma en una célula hospedante adecuada para la expresión del ácido nucleico. En algunas realizaciones, la célula hospedante es una célula eucariota o procariota. En algunas realizaciones, la célula hospedante eucariota es una célula de mamífero. Ejemplos de líneas de células hospedantes de mamíferos útiles son la línea de riñón de mono CV1 transformada por SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); la línea de riñón embrionario humano (células 293 o 293 subclonadas para crecimiento en cultivo en suspensión, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); células de riñón de hámster recién nacido (BHK, ATCC CCL 10); células de sertoli de ratón (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); células de riñón de mono (CV1 ATCC CCL 70); células de riñón de mono verde africano (VERO-76, ATCC CRL-1587); células de carcinoma de cuello uterino humano (HELA, ATCC CCL 2); células de riñón canino (MDCK, ATCC CCL 34); células de hígado de rata Buffalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células de pulmón humano (W138, ATCC CCL 75); células de hígado humano (Hep G2, HB 8065); tumor mamario de ratón (MMT 060562, ATCC CCL51); células TRI (Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); células MRC 5; células FS4; y una línea de hepatoma humano (Hep G2). Otras líneas de células hospedantes de mamíferos útiles incluyen las células de ovario de hámster chino (CHO), incluidas las células DHFR-CHO (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); y líneas celulares de mieloma tales como NS0 y Sp2/0. Para una revisión de ciertas líneas de células hospedantes de mamíferos adecuadas para la producción de anticuerpos, véase, p. ej., Yazaki y Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pág. 255-268. El anticuerpo anti-CD38 preparado a partir de las células puede purificarse utilizando, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatita, cromatografía de interacción hidrofóbica, electroforesis en gel, diálisis y cromatografía de afinidad,

siendo la cromatografía de afinidad una de las etapas de purificación típicamente preferidas. En general, las diversas metodologías para preparar anticuerpos para usar en investigación, ensayos y aplicaciones clínicas están bien establecidas en la técnica, en consonancia con las metodologías descritas anteriormente y/o según se considere apropiado por un experto en la materia.

Carfilzomib

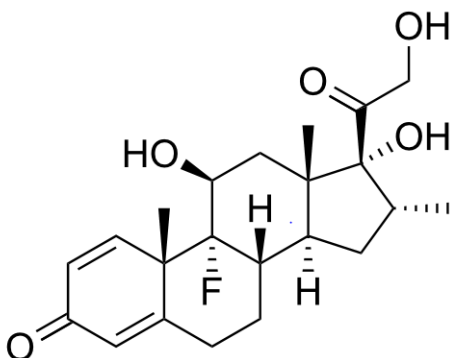
[0046] El carfilzomib es un tetrapéptido sintético que consiste en restos de morfolin-4-acetilo, L-2-amino-4-fenilbutanoilo, L-leucilo y L-fenilalanilo unidos en secuencia con el extremo C conectado al grupo amino de la (2S)-2-amino-4-metil-1-[(2R)-2-metiloxiran-2-il]-1-oxopentan-1-ona a través de un enlace amida. La estructura química del carfilzomib se muestra a continuación:



[0047] El carfilzomib tiene una fórmula molecular de $C_{40}H_{57}N_5O_7$ y un peso molecular de 719.91 g/mol. El número de registro CAS del carfilzomib es 868540-17-4. El carfilzomib es un inhibidor del proteasoma formulado para administración intravenosa. El carfilzomib se comercializa con el nombre comercial de KYPROLIS®.

Dexametasona

[0048] El nombre químico de la dexametasona es 1-Deshidro-16alfa-metil-9alfa-fluorohidro cortisona, y la dexametasona tiene la siguiente estructura química:



[0049] La dexametasona tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{29}FO_5$ y un peso molecular de 392.461 g/mol. La dexametasona está disponible comercialmente en formulaciones para administración oral e intravenosa. Los nombres comerciales de ejemplo de la dexametasona incluyen,

p. ej., DECADRON, MAXIDEX, HEXADROL, DEXACORT, DEXASONE, ORADEXON, SUPERPREDNOL, DEXALONA y otros.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

[0050] También se proporcionan en el presente documento composiciones y formulaciones farmacéuticas, p. ej., para el tratamiento del mieloma múltiple (tal como el mieloma múltiple refractario o el mieloma múltiple recidivante y refractario) que comprenden un anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab), carfilzomib o dexametasona. En algunas realizaciones, cada uno de los anticuerpos anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el carfilzomib y la dexametasona se proporcionan como una composición farmacéutica separada. En algunas realizaciones, las composiciones y formulaciones farmacéuticas comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0051] En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CD38 descrito en el presente documento (tal como isatuximab) está en una formulación que comprende anticuerpo aproximadamente 20 mg/ml (500 mg/25 ml), histidina aproximadamente 20 mM, sacarosa aproximadamente 10% (p/v), polisorbato 80 aproximadamente 0.02% (p/v) a pH 6.0. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CD38 descrito en el presente documento (tal como isatuximab) está en una formulación que comprende anticuerpo aproximadamente 20 mg/ml, sacarosa aproximadamente 100 mg/ml, hidrócloruro de histidina monohidratado 2.22 mg/ml, histidina aproximadamente 1.46 mg/ml y polisorbato 80 aproximadamente 0.2 mg/ml. En algunas realizaciones, la formulación comprende agua para inyección (WFI), tal como agua estéril para inyección (SWFI). En algunas realizaciones, la formulación es estéril. En algunas realizaciones, un solo uso de la formulación comprende 5 ml de la formulación (es decir, 100 mg de anticuerpo anti-CD38). En algunas realizaciones, la formulación de un solo uso de 5 ml se suministra, p. ej., en un vial de vidrio transparente incoloro de 16 ml provisto de un cierre elastomérico. En algunas realizaciones, el volumen de llenado del vial se ha establecido para asegurar la extracción de 5 ml. En algunas realizaciones, el volumen de llenado es de 5.4 ml. En algunas realizaciones, un solo uso de la formulación comprende 25 ml de la formulación (es decir, 500 mg de anticuerpo anti-CD38). En algunas realizaciones, la formulación de 25 ml de un solo uso se proporciona, p. ej., en un vial de vidrio transparente incoloro de 30 ml provisto de un cierre elastomérico. En algunas realizaciones, el volumen de llenado del vial se ha establecido para asegurar la extracción de 25 ml. En algunas realizaciones, la formulación es estable durante al menos aproximadamente 6, 12, 18, 24, 30 o 36 meses, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores, a una temperatura entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C y protegida de la luz. En algunas realizaciones, la formulación se diluye para infusión en cloruro sódico al 0.9% o dextrosa al 5%. En algunas realizaciones, la solución para infusión diluida es estable durante aproximadamente hasta 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 o 48 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores, entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C. En algunas realizaciones, la solución diluida para infusión es estable tras el almacenamiento entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 8°C

durante otras 8 horas (incluyendo el tiempo de infusión) a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la solución diluida para infusión es estable en presencia de luz. En algunas realizaciones, la bolsa en la que se almacena la solución diluida para infusión está fabricada con poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), poli(cloruro de vinilo) (PVC) con ftalato de di(etilhexilo) (DEHP) o acetato de etilo y vinilo (EVA). En algunas realizaciones, el tubo utilizado para la infusión está fabricado con PE, PVC (con o sin DEHP), polibutildieno (PBD) o poliuretano (PU) con un filtro en línea (polietersulfona (PES), polisulfona o nailon).

[0052] Existen formulaciones farmacéuticas de carfilzomib y dexametasona disponibles en el mercado. Por ejemplo, el carfilzomib se conoce con el nombre comercial de KYPROLIS®. La dexametasona se conoce con una variedad de nombres comerciales (como se describe en otra parte en el presente documento), incluyendo DECADRON, MAXIDEX y HEXADROL. En algunas realizaciones, el carfilzomib y/o la dexametasona se proporcionan en envases separados. En algunas realizaciones, el carfilzomib y/o la dexametasona se utilizan y/o se preparan cada uno para su administración a un individuo como se describe en la información de prescripción disponible con el producto disponible en el mercado.

Métodos de tratamiento

[0053] Se proporcionan en el presente documento métodos para tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple (tal como el mieloma múltiple recidivante o mieloma múltiple recidivante y refractario) en un individuo (p. ej., un individuo humano) que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: un CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), un CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6)), carfilzomib y dexametasona, en donde el individuo ha recibido una, dos, tres o más de tres terapias previas (o líneas de tratamiento) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido más de tres terapias previas (o líneas de tratamiento). En algunas realizaciones, el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona, como se describe en el presente documento, prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) del individuo. En algunas realizaciones, el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona como se describe en el presente documento prolonga la supervivencia global (SG) del individuo. En algunas realizaciones, el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona, como se describe en el presente documento, da como resultado una menor enfermedad mínima residual (MRD), p. ej., en

comparación con el tratamiento con carfilzomib y dexametasona y sin el anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo es negativo para la MRD tras el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el individuo es negativo para la enfermedad mínima residual (MRD) en un umbral de 10^{-4} o menos después del tratamiento (p. ej., en donde " 10^{-4} " significa que en una muestra de médula ósea obtenida del individuo después del inicio del tratamiento, hay menos de 1 célula tumoral por cada 10^4 células de médula ósea), 10^{-5} o menos después del tratamiento (p. ej., en donde " 10^{-5} " significa que en una muestra de médula ósea obtenida del individuo después del inicio del tratamiento, hay menos de 1 célula tumoral por 10^5 células de médula ósea), o 10^{-6} o menos después del tratamiento (p. ej., en donde " 10^{-6} " significa que en una muestra de médula ósea obtenida del individuo después del inicio del tratamiento, hay menos de 1 célula tumoral por 10^6 células de médula ósea). En algunas realizaciones, la MRD se evalúa mediante secuenciación de nueva generación (NGS). En algunas realizaciones, la MRD se evalúa mediante citometría de flujo de nueva generación (NGF). Además o alternativamente, en algunas realizaciones, la MRD se evalúa mediante tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT). En algunas realizaciones, el individuo demuestra insuficiencia renal antes del tratamiento (p. ej., al inicio del tratamiento) con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un individuo tiene insuficiencia renal si el individuo tiene un aclaramiento de creatina de menos de 60 ml/min/1.72 m² (MDRD, o "Modificación de la dieta en la enfermedad renal"). En algunas realizaciones, el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona, como se describe en el presente documento, mejora la función renal del individuo.

[0054] En algunas realizaciones, un tratamiento se considera una nueva línea de tratamiento si se cumple una cualquiera de las tres condiciones siguientes:

1. Inicio de una nueva línea de tratamiento tras la interrupción de una línea anterior. Si se interrumpe un régimen de tratamiento por cualquier motivo y se inicia un régimen diferente, puede considerarse una nueva línea de tratamiento. Por ejemplo, se considera que se ha interrumpido un régimen si se han dejado de tomar todos los medicamentos de ese régimen. Por ejemplo, no se considera que un régimen haya sido interrumpido si se han interrumpido algunos de los fármacos del régimen, pero no todos. En algunas realizaciones, las razones para la interrupción, adición, sustitución o trasplante de células madre (SCT) no influyen en el recuento de líneas. Las razones para el cambio pueden incluir, por ejemplo, el fin de la terapia planificada, toxicidad, progresión, falta de respuesta, respuesta inadecuada.

2. La adición o sustitución no planificada de uno o más fármacos en un régimen existente. La adición no planificada de un nuevo fármaco o el cambio a un fármaco diferente (o a una combinación de fármacos) por cualquier motivo puede considerarse una nueva línea de tratamiento.

3. Trasplante de células madre (SCT). En los individuos que se someten a >1 SCT, excepto en el caso de un SCT en tándem planificado con un intervalo predefinido (tal como 3 meses), cada SCT (autólogo o alogénico) puede considerarse una nueva línea de tratamiento, independientemente de que el régimen de acondicionamiento utilizado sea el mismo o diferente. En algunas realizaciones, el SCT en tándem planificado se considera 1 línea. En algunas realizaciones, la inducción y/o consolidación planificada, el mantenimiento con cualquier SCT (de primera línea, de recaída, autólogo o alogénico) se considera generalmente 1 línea de tratamiento.

[0055] En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es difícil de tratar. En algunas realizaciones, el individuo tiene un mal pronóstico.

[0056] En algunas realizaciones, el individuo tiene mieloma múltiple, p. ej., mieloma múltiple recidivante y/o refractario. En algunas realizaciones, el individuo tiene una enfermedad medible según uno o más de los siguientes criterios: proteína M en suero ≥ 0.5 g/dl medida usando inmunolectroforesis de proteínas séricas y/o proteína M en orina ≥ 200 mg/24 horas medida usando inmunolectroforesis de proteínas en orina. En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple (p. ej., mieloma múltiple recidivante y/o refractario) ha recibido al menos una, al menos dos, al menos tres o no más de tres terapias previas (o líneas de tratamiento) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo recibió terapia previa con un inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el individuo ha recibido terapia previa con un fármaco inmunomodulador (p. ej., talidomida, lenalidomida y/o pomalidomida). En algunas realizaciones, el individuo ha recibido terapia previa con un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador.

[0057] En algunas realizaciones, el individuo no tiene mieloma múltiple refractario primario. En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple refractario primario es aquel que nunca ha alcanzado al menos una respuesta mínima (MR) con ningún tratamiento (o línea de tratamiento) durante el curso de la enfermedad. En algunas realizaciones, el individuo no tiene enfermedad medible por cadenas ligeras libres (CLL) solamente. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido tratamiento previo con un anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido una terapia previa (o una línea de tratamiento previa) con isatuximab. En algunas realizaciones, el individuo no ha demostrado una enfermedad progresiva (EP) durante una terapia previa (o una línea de tratamiento previa) con un anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo no ha demostrado progresión dentro de los 60 días posteriores al final de una terapia (o línea de tratamiento) con un anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo no ha fracasado en lograr al menos una respuesta mínima a la terapia (o línea de tratamiento) que

comprende un anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo que ha recibido una terapia previa (o una línea de tratamiento) que comprende un anticuerpo anti-CD38 no era refractario al anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido un tratamiento previo con carfilzomib. En algunas realizaciones, el individuo no es alérgico (o no tiene alergia conocida) a CAPTISOL® (un derivado de la ciclodextrina utilizado para solubilizar carfilzomib). En algunas realizaciones, el individuo no es hipersensible o no ha demostrado hipersensibilidad a la sacarosa, a la histidina (como base y sal de hidrocloreto), al polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes (sustancia activa o excipiente) del anticuerpo anti-CD38, del carfilzomib y de la dexametasona que no son susceptibles de premedicación con esteroides, o bloqueadores H₂, que prohibirían el tratamiento posterior con estos agentes. En algunas realizaciones, el individuo no está contraindicado para la dexametasona. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido sometido a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas previo con enfermedad de injerto contra huésped activa (cualquier grado y/o estar bajo tratamiento inmunosupresor en los 2 meses anteriores al inicio del tratamiento). En algunas realizaciones, el individuo no tiene amiloidosis conocida o leucemia de células plasmáticas concomitante. En algunas realizaciones, el individuo no tiene derrames pleurales que requieran toracocentesis o ascitis que requieran paracentesis o cualquier procedimiento mayor, p. ej., plasmaféresis, radioterapia curativa, cirugía mayor (sin incluir la cifoplastia). En algunas realizaciones, el individuo no tiene un estado funcional (PS) >2 por la escala del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG). En algunas realizaciones, el individuo no tiene plaquetas <50 000 células/μl si <50% de las células nucleadas de la médula ósea (BM) son células plasmáticas y <30 000 células/μl si ≥50% de las células nucleadas de la BM son células plasmáticas. En algunas realizaciones, el individuo no tiene un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1000 μl (1 x 10⁹/l). En algunas realizaciones, el individuo no tiene aclaramiento de creatinina <15 ml/min/1.73 m² (Fórmula de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal [MDRD]). En algunas realizaciones, el individuo no tiene bilirrubina total >1.5 veces el límite superior de la normalidad (ULN), excepto en el caso de síndrome de Gilbert conocido. En algunas realizaciones, el individuo no tiene calcio sérico corregido >14 mg/dl (>3.5 mmol/l). En algunas realizaciones, el individuo no tiene aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3 x ULN. En algunas realizaciones, el individuo no tiene toxicidad en curso (excluyendo la alopecia y las enumeradas en el párrafo anterior) de cualquier terapia previa contra el mieloma de Grado >1 (Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer para Acontecimientos Adversos [NCI-CTCAE] v4.03). En algunas realizaciones, el individuo no tiene tumor maligno previo. En algunas realizaciones, no se considera una neoplasia previa el cáncer de piel de células basales o escamosas adecuadamente tratado o el cáncer de vejiga superficial (pTis, pTa y pT1) o el cáncer de próstata de bajo riesgo o cualquier neoplasia maligna in situ después de una terapia curativa, así como cualquier otro cáncer cuya terapia se haya completado ≥5 años antes del inicio del tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona, y del que el individuo haya estado libre de enfermedad durante ≥5 años. En algunas

realizaciones, el individuo no ha tenido infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, injerto de derivación arterial coronaria/periférica, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV por la New York Heart Association, arritmias de grado ≥ 3 , accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio. En algunas realizaciones, el individuo no ha sufrido un infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, injerto de derivación arterial coronaria/periférica, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV por la New York Heart Association, arritmias de grado ≥ 3 , accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio en los seis meses siguientes al inicio del tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona. En algunas realizaciones, el individuo no tiene una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 40\%$. En algunas realizaciones, el individuo no tiene o no se sabe que tenga enfermedades relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o la enfermedad del VIH que requiere tratamiento antirretroviral, o que tenga una infección activa por hepatitis A, B (definida como un resultado positivo conocido del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)) o C (definida como un resultado cuantitativo conocido del ácido ribonucleico (ARN) de la hepatitis C (VHC) mayor que los límites inferiores de detección del ensayo o un antígeno de VHC positivo). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ninguno de los siguientes en los 3 meses anteriores al inicio del tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona: enfermedad de úlcera péptica resistente al tratamiento, esofagitis o gastritis erosiva, enfermedad infecciosa o inflamatoria del intestino, diverticulitis, embolia pulmonar u otro acontecimiento tromboembólico no controlado.

[0058] En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona en ciclos de 28 días (p. ej., uno o más ciclos de 28 días).

[0059] En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona en un primer ciclo de 28 días (es decir, ciclo 1), en donde el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra los días 1, 8, 15 y 22; el carfilzomib se administra los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16; y la dexametasona se administra los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Véase, p. ej., la **FIG. 2**. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona en uno o más ciclos adicionales de 28 días después del primer ciclo de 28 días (p. ej., ciclo 2 y posteriores), en donde el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra los días 1 y 15; el carfilzomib se administra los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16; y la dexametasona se administra los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Véase, p. ej., la **FIG. 2**.

[0060] En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la administración del anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona en un primer ciclo de 28 días (es decir, ciclo 1), en donde el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra en una dosis de 10 mg/kg los días 1, 8, 15 y 22; el carfilzomib se administra en una dosis de 20 mg/m² los días 1 y 2 y en una dosis de 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16; y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Véase, p. ej., la **Tabla D** del presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento

comprende la administración del anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona en uno o más ciclos adicionales de 28 días después del primer ciclo de 28 días (p. ej., ciclo 2 y más), en donde el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra en una dosis de 10 mg/kg los días 1 y 15; el carfilzomib se administra en una dosis de 56 mg/m² los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16; y la dexametasona se administra en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Véase, p. ej., la **Tabla D** del presente documento.

[0061] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el carfilzomib y la dexametasona se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el carfilzomib y la dexametasona se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el carfilzomib y la dexametasona se administran secuencialmente. En algunas realizaciones, en donde el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el carfilzomib y la dexametasona se administran secuencialmente, la dexametasona se administra antes del anticuerpo anti-CD38, y el anticuerpo anti-CD38 se administra antes del carfilzomib en los días de cada ciclo de 28 días en los que se administran los tres de anticuerpo anti-CD38, el carfilzomib y la dexametasona. En algunas realizaciones, en donde el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el carfilzomib y la dexametasona se administran secuencialmente, la dexametasona se administra antes del carfilzomib en los días de cada ciclo de 28 días en los que no se administra el anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el carfilzomib se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra por vía intravenosa o por vía oral. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra por vía intravenosa en los días de cada ciclo de 28 días

[0062] En algunas realizaciones, la SLP del individuo se mide como el periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la primera aparición de enfermedad progresiva (EP). En algunas realizaciones, la EP se evalúa según los criterios de Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma". *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473. (Véase también la **Tabla A** y **Tabla B**). En algunas realizaciones, la SLP se mide como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la muerte. En algunas realizaciones, los métodos y usos proporcionados en el presente documento dan como resultado una mejora (p. ej., prolongación) de la supervivencia libre de progresión (SLP) del individuo, en comparación con un individuo que tiene mieloma múltiple (tal como mieloma múltiple refractario o mieloma múltiple recidivante y refractario) que ha recibido tratamiento que comprende carfilzomib y dexametasona sin el anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el tratamiento aumenta la SLP del individuo.

[0063] En algunas realizaciones, la supervivencia global (SG) se mide como el periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte. En algunas realizaciones, el tratamiento aumenta la SG del individuo en comparación con un individuo que tiene mieloma múltiple (tal como mieloma múltiple refractario o mieloma múltiple recidivante y refractario) que ha recibido tratamiento que comprende carfilzomib y dexametasona sin el anticuerpo anti-CD38.

[0064] En algunas realizaciones, el tiempo hasta la primera respuesta en un individuo que recibe tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona es más corto que el tiempo hasta la primera respuesta en un individuo que recibe tratamiento con carfilzomib y dexametasona. En algunas realizaciones, el "tiempo hasta la primera respuesta" se refiere a la duración del tiempo entre la fecha de la primera dosis y la fecha del primer signo de respuesta (véase, p. ej., la **Tabla A**). En algunas realizaciones, la duración de la respuesta (DOR) de un individuo que recibe tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona es más larga que la DOR de un individuo que recibe tratamiento con carfilzomib y dexametasona. En algunas realizaciones, la DOR se refiere al tiempo transcurrido desde la fecha de respuesta de un individuo (o individuos) que logra una respuesta parcial (RP) o mejor hasta la fecha de la primera enfermedad progresiva (EP) documentada o la muerte, lo que ocurra primero.

[0065] En algunas realizaciones, el individuo es negativo para la enfermedad mínima residual (MRD) o "MRD-negativa" tras el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38, carfilzomib y dexametasona. En algunas realizaciones, el estado de MRD se mide por citometría de flujo de nueva generación (NGF). En algunas realizaciones, la MRD-negativa medida por NGF (o "MRD-negativa por flujo") se refiere a la ausencia de células plasmáticas clonales fenotípicamente aberrantes (tales como células de mieloma múltiple) en los aspirados de médula ósea (por ejemplo, utilizando el procedimiento operativo estándar de citometría de flujo de alto rendimiento EUROFLOW™ para la detección de la MRD en el mieloma múltiple (véase Flores-Montero *et al.* (2017) *Leukemia*. 31: 2094-2103) o un método equivalente) con una sensibilidad mínima de, p. ej., 1 de cada 10^4 células nucleadas (o " 10^{-4} "), 1 de cada 10^5 células nucleadas (o " 10^{-5} "), 1 de cada 10^6 células nucleadas (o " 10^{-6} "), o 1 de cada 10^7 células nucleadas (o " 10^{-7} "). En algunas realizaciones, el estado de MRD se mide por secuenciación de nueva generación (NGS). En algunas realizaciones, la MRD negativa medida por NGS (o "MRD negativa por secuenciación") se refiere a la ausencia de células plasmáticas clonales (p. ej., células de mieloma múltiple) en aspirados de médula ósea; la presencia de un clon se define como al menos dos lecturas de secuenciación idénticas obtenidas tras la secuenciación del ADN de los aspirados de médula ósea (por ejemplo, utilizando la plataforma de secuenciación de alto rendimiento LYMPHOSIGHT® o un método equivalente) con una sensibilidad mínima de, p. ej., 1 de cada 10^4 células nucleadas (o " 10^{-4} "), 1 de cada 10^5 células nucleadas (o " 10^{-5} "), 1 de cada 10^6 células nucleadas (o " 10^{-6} "), o superior. En algunas realizaciones, la sensibilidad mínima es de 1 célula de cada 10^6 células nucleadas (" 10^{-6} "). En algunas realizaciones, el individuo es

negativo tanto por imagen como por MRD (o "imagen + MRD negativas"). En algunas realizaciones, la imagen + MRD negativas se refiere a (a) tener MRD-negativa detectado por NGF o MRD-negativa detectado por NGS y (b) la desaparición de todas las áreas de captación mayor del trazador encontradas al inicio o en una tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (Ct) precedente o la disminución a < valor máximo de captación estandarizado de la acumulación de sangre mediastínica o la disminución a menos de la del tejido normal circundante. En algunas realizaciones, el individuo tiene "MRD negativa sostenida". En algunas realizaciones, la negatividad sostenida de la MRD se refiere a un individuo que se ha confirmado que tiene imagen + MRD negativas en dos puntos temporales tras el inicio del tratamiento, en los que los puntos temporales están separados por no menos de 1 año. En algunas realizaciones, la enfermedad mínima residual (MRD) se evalúa mediante NGF o NGS utilizando una muestra de médula ósea recogida de un individuo que ha recibido tratamiento con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el individuo al que se evalúa la MRD ha logrado una respuesta completa o mejor (es decir, $\geq$ CR), o ha logrado una respuesta parcial muy buena o mejor (es decir, $\geq$ VGPR) durante o después del tratamiento con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el individuo tratado con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona que alcanza el estado de MRD negativa tiene insuficiencia renal, p. ej., una eGFR <60 ml/min/1.73 m², al inicio del tratamiento, durante el tratamiento o después del tratamiento. En algunas realizaciones, el individuo tratado con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona que alcanza el estado de MRD negativa se clasifica como estadio III por el ISS en el momento del diagnóstico. En algunas realizaciones, el individuo tratado con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona que alcanza el estado de MRD negativa tiene una o más anomalías citogenéticas seleccionadas de: t(4;14) y ganancia(1q21). En algunas realizaciones, el individuo tratado con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona que alcanza el estado de MRD negativa está muy pretratado, p. ej., ha recibido $\geq$ 3 líneas de tratamiento previas para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo tratado con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), carfilzomib y dexametasona que alcanza el estado de MRD negativa era refractario a la lenalidomida en su último régimen (p. ej., el último régimen de tratamiento para el mieloma múltiple).

[0066] En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de uso de anticuerpos anti-CD38 descritos en el presente documento, el individuo tiene menos de 65 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo tiene entre 65 y menos de 75 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo tiene 75 años de edad o más. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer (p. ej., una mujer fértil en edad fértil). En algunas realizaciones, cuando el individuo es mujer y puede quedarse

embarazada, el individuo puede utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con el anticuerpo anti-CD38 y durante los cinco meses siguientes a la última dosis del anticuerpo anti-CD38.

[0067] En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido a una terapia previa (o línea de tratamiento previa) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido a más de una (p. ej., dos, tres o más de tres) terapias previas (o líneas de tratamiento previas) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido a más de una pero no más de tres terapias previas (o líneas de tratamiento previas) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido a más de tres terapias previas (o líneas de tratamiento previas) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en el estadio I o estadio II según el Sistema Internacional Revisado de Estadificación del Mieloma Múltiple (R-ISS). En algunas realizaciones, el estadio I según el R-ISS del mieloma múltiple se define como (a) nivel de beta-2 microglobulina sérica inferior a 3.5 mg/l, (b) albúmina sérica superior o igual a 3.5 g/dl, (c) anomalías cromosómicas/citogenéticas de riesgo estándar detectadas mediante hibridación fluorescente in situ interfásica (iFISH) y (d) un nivel normal de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica. En algunas realizaciones, el estadio II según el R-ISS del mieloma múltiple se define como que no es estadio I o estadio III por el R-ISS. En algunas realizaciones, el individuo se encuentra en el estadio III según el Sistema Internacional Revisado de Estadificación del Mieloma Múltiple (R-ISS). En algunas realizaciones, el estadio III según el R-ISS del mieloma múltiple se define como (a) un nivel de beta-2 microglobulina en suero superior a aproximadamente 5.5 mg/l y (b) anomalía citogenética de alto riesgo detectada por hibridación fluorescente in situ interfásica (iFISH) o (c) un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero mayor que el límite superior de la normalidad. En algunas realizaciones, el individuo tiene una anomalía citogenética de alto riesgo (CA). En algunas realizaciones, la anomalía citogenética de alto riesgo es una o más de del(17p), t(4;14), y/o t(14;16). En algunas realizaciones, el individuo no está clasificado según el R-ISS. En algunas realizaciones, el individuo no está clasificado según el R-ISS debido a una iFISH no concluyente.

[0068] En algunas realizaciones, el individuo tiene una o más anomalías citogenéticas de alto riesgo seleccionadas de del(17p), t(4;14) y t(14;16). Adicional o alternativamente, en algunas realizaciones, el individuo tiene las anomalías citogenéticas una del(1p), la ganancia (1q), o tanto del(1p) como ganancia (1q).

Administración intravenosa del anticuerpo anti-CD38

[0069] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra mediante infusión intravenosa, en donde cada infusión es de un volumen (p. ej., un volumen fijo) de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción a la infusión (IR) durante o después de la administración del anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa del volumen de 250 ml. En

algunas realizaciones, el individuo experimenta sólo una IR leve durante o después de la administración del anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa del volumen de 250 ml.

[0070] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) se administra al individuo en un primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) se administra al individuo en una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml cada uno de los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 1 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 25 ml/hora durante una primera hora, y la velocidad de infusión se aumenta en 25 ml/hora cada 30 minutos después de la primera hora hasta una velocidad de infusión máxima de 150 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 1 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 12.5 ml/hora durante los primeros 30 minutos, en donde la velocidad de infusión se incrementa en 25 ml/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) el día 1 del primer ciclo de 28 días no es más que una cualquiera de aproximadamente 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.2, 6.3, 6.4, o 6.5 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) el día 1 del primer ciclo de 28 días está entre aproximadamente 3.3 y aproximadamente 6.1 horas, incluyendo cualquier valor dentro de este intervalo. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) el día 1 del primer ciclo de 28 días está entre aproximadamente 3.2 y 5.5 horas, tal como entre aproximadamente 3.36 y 5.32 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) el día 1 del primer ciclo de 28 días es entre 3.8 y 4.2 horas, tal como por ejemplo, 3.94 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión incluye interrupciones temporales antes de completar la infusión.

[0071] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 8 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 50 ml/hora durante los primeros 30 minutos, 100 ml/hora durante los segundos 30 minutos, 200 ml durante los terceros 30 minutos y 300 ml/hora después de los terceros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., *isatuximab*) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 8 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 25 ml/hora durante los primeros 30 minutos, y la velocidad de infusión se aumenta en 50 ml/hora cada 30

minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 del primer ciclo de 28 días no es superior a una cualquiera de aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 o 4.0 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 8 del primer ciclo de 28 días está entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 3.5 horas, incluyendo cualquier valor dentro de este intervalo. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 8 del primer ciclo de 28 días está entre aproximadamente 1.4 y 2.7 horas, tal como entre aproximadamente 1.52 y aproximadamente 2.6 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 8 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1.5 y aproximadamente 2.0 horas, tal como aproximadamente 1.88 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de completar la infusión.

[0072] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 15 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 15 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 100 ml/hora durante los primeros 30 minutos, y la velocidad de infusión se aumenta en 50 ml/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 15 del primer ciclo de 28 días no es más que una cualquiera de aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 o 4.0 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1.2 y aproximadamente 3.4 horas, incluyendo cualquier valor dentro de este intervalo. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 15 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1.03 y aproximadamente 1.87 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión el día 15 del primer ciclo de 28 días es entre 1 y 1.5 horas, tal como aproximadamente 1.27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de completar la infusión.

[0073] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 22 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 22 del primer ciclo de 28 días a una velocidad de infusión de 100 ml/hora durante los primeros 30 minutos, y en donde la velocidad de infusión se aumenta en 50 ml/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 22 del primer ciclo de 28 días no es más que una cualquiera de aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 o 4.0 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 22 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1.1 y aproximadamente 2 horas, incluyendo cualquier valor dentro de este intervalo. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 22 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1.18 y aproximadamente 1.52 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 22 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.5 horas, tal como aproximadamente 1.27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de completar la infusión.

[0074] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra además en uno o más ciclos subsiguientes de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) en una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml cada uno de los días 1 y 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., tras el primer ciclo de 28 días) a una velocidad de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., tras el primer ciclo de 28 días) a una velocidad de infusión de 100 ml/hora durante los primeros 30 minutos, y en donde la velocidad de infusión se incrementa en 50 ml/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) no es más que una cualquiera de aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9,

3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 o 4.0 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1.1 y aproximadamente 1.6 horas, incluyendo cualquier valor dentro de este intervalo. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1.19 y aproximadamente 1.41 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre 1 y 1.5 horas, tal como aproximadamente 1.27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de completar la infusión. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) a una velocidad de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa el día 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) a una velocidad de infusión de 100 ml/hora durante los primeros 30 minutos, y en donde la velocidad de infusión se incrementa en 50 ml/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) no es más que una cualquiera de aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 o 4.0 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1.2 y aproximadamente 1.6 horas, incluyendo cualquier valor dentro de este intervalo. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1.2 y aproximadamente 1.46 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre 1 y 1.5 horas, tal como aproximadamente 1.27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de completar la infusión.

[0075] En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el o después del día 15 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo el día 22 del primer ciclo de 28 días y el día 1 y el día 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días) no es más que una cualquiera de aproximadamente 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9 o 4.0 horas, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el o después del día 15 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo el día 22 del primer ciclo de 28 días y el día 1 y el día 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días) es entre aproximadamente 0.7 y aproximadamente 3.4 horas, incluyendo cualquier valor dentro de este intervalo. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el o después del día 15 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo el día 22 del primer ciclo de 28 días y el día 1 y el día 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como por ejemplo entre aproximadamente 1.13 y aproximadamente 1.53 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.5 horas, tal como aproximadamente 1.25 horas.

[0076] En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción a la infusión (IR) durante o después de la administración (p. ej., infusión intravenosa) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) con una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., mediante infusión intravenosa) en una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml no hace que el individuo experimente una IR durante o después de la administración. Una IR se refiere a un trastorno caracterizado por una reacción adversa a la infusión intravenosa de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). Una IR puede ocurrir durante la fusión o dentro de las 24 horas siguientes a la infusión (tal como 24 horas desde el momento en que se inició la infusión). Los signos o síntomas de una IR incluyen uno o más de los siguientes parestesia, dolor torácico, tos, congestión nasal, estornudos, irritación de garganta, prurito, síncope, sofocos, escalofríos, fiebre, urticaria, angioedema, erupción, reacciones cutáneas, picor, erupción maculopapular, taquicardia, hipotensión, disnea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, dolor de espalda, molestias en el pecho o dolor en el pecho no cardíaco, dolor abdominal, calambres abdominales, broncoespasmo, laringoespasmo, sibilancias, congestión de las vías respiratorias, sudoración excesiva y eritema. (Véase, p. ej., Doessegger et al. (2015) *Clin & Trans Immunol.* 4(7): e39 para más detalles). Así, en algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguno de estos signos o síntomas.

[0077] En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) premedicación, es decir, medicación administrada antes de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) con el fin de prevenir o minimizar una IR. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere)

medicación (p. ej., medicación profiláctica) para prevenir o minimizar una IR tras la finalización de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción retardada a la infusión tras la administración (p. ej., infusión intravenosa) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) con una dosis de 10 mg/kg de un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción a la infusión retardada en una cualquiera de las 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 o 3.0 horas siguientes a la administración (p. ej., infusión intravenosa) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) con una dosis de 10 mg/kg de un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) medicación posterior, es decir, medicación administrada tras la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml con el fin de prevenir o minimizar una IR. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) medicación posterior en al menos una cualquiera de aproximadamente 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 o 3 horas siguientes a la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml, p. ej., con el fin de prevenir o minimizar una IR. En algunas realizaciones, el individuo no recibe medicación previa o medicación posterior con uno cualquiera o más de los siguientes: un analgésico (p. ej., paracetamol o acetaminofén), un antagonista H2 o antiácido (tal como ranitidina, cimetidina, omeprazol o esomeprazol), un agente antiinflamatorio (tal como un corticosteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo), y/o un antihistamínico (tal como difenhidramina, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina) con el fin de prevenir o minimizar una IR antes de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml.

[0078] En algunas realizaciones, el individuo experimenta una IR leve tras la administración del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab). En algunas realizaciones, la IR leve no es más que una IR de grado 1 o grado 2, según se define en los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03 (NCI-CTCAE v. 4.03). El NCI-CTCAE v. 4.03 está disponible públicamente en línea en [evs\(dot\)nci\(dot\)nih\(dot\)gov/ftp1/CTCAE/About\(dot\)html](https://evs(dot)nci(dot)nih(dot)gov/ftp1/CTCAE/About(dot)html). En algunas realizaciones, la IR es una IR de grado 1 si el individuo experimenta una reacción transitoria leve (p. ej., uno o más de los signos/síntomas descritos en el presente documento, tal como en las 24 horas siguientes al inicio de la infusión), en donde la interrupción de la infusión no está indicada y/o en donde la intervención no está indicada. En alguna realización, la IR es de grado 2 si el individuo experimenta una reacción (p. ej., uno o más de los signos/síntomas descritos en el presente documento, tal como en las 24 horas siguientes al inicio de la infusión), en donde se interrumpe la infusión y/o en donde está indicada una intervención, y en donde el individuo responde rápidamente al tratamiento (es decir, el tratamiento de uno o más signos o síntomas de la IR, tal como los descritos en el presente documento), tal como en aproximadamente una cualquiera de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 o 14 horas siguientes al tratamiento para la IR (incluyendo cualquier intervalo entre estos valores). En algunas realizaciones,

el tratamiento para la IR comprende uno o más de: interrupción a corto plazo de la infusión, administración de oxígeno, administración de broncodilatadores, administración de corticosteroides, administración de bloqueadores de histamina, y reinicio de la infusión a una velocidad más lenta

[0079] En algunas realizaciones, el individuo experimenta una IR leve (p. ej., una IR de grado 1 o grado 2) durante o después de la primera infusión intravenosa de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml, p. ej., durante la infusión el día 1 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta IR (o no experimenta más IR) durante una segunda o posterior infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el individuo no experimenta IR (o no más IR) durante la infusión de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml en cualquiera de los días 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días y en cualquiera de los días 1 y 15 de cualquier ciclo posterior de 28 días.

[0080] En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una IR moderada o grave tras la infusión de un anticuerpo anti-CD38 de un volumen de 250 ml, p. ej., según un método descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una IR de grado 3, 4 o 5, según se define en los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03 (NCI-CTCAE v. 4.03). En algunas realizaciones, la IR es de grado 3 si el individuo experimenta signos/síntomas prolongados de la IR (tal como se describen en el presente documento) y no responde rápidamente a la medicación para la IR y/o a la interrupción de la infusión. En algunas realizaciones, la IR es de grado 3 si el individuo experimenta recurrencia de los signos/síntomas de la IR (tal como se describen en el presente documento) tras la mejora inicial. En algunas realizaciones, la IR es de grado 3 si el individuo requiere hospitalización para los signos/síntomas de la IR (tal como se describen en el presente documento). En algunas realizaciones, la IR es de grado 4 si los signos/síntomas (tal como se describen en el presente documento) son potencialmente mortales y/o requieren una intervención urgente. En algunas realizaciones, la IR es de grado 5 si los signos/síntomas de la IR dan como resultado la muerte.

[0081] En algunas realizaciones, la dosis de anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) administrada en un volumen de 250 ml no se reduce durante el tratamiento, p. ej., experimente o no el individuo una IR.

Artículos de fabricación o kits

[0082] En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación o un kit que comprende un anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab). En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o kit comprende además carfilzomib, y/o dexametasona. En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o kit comprende además un prospecto que comprende instrucciones para utilizar el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) junto con el carfilzomib y la dexametasona para

tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple (p. ej., mieloma múltiple refractario o mieloma múltiple recidivante y refractario) en un individuo que ha recibido de 1 a 3 terapias previas (o líneas de tratamiento previas) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el kit comprende isatuximab, carfilzomib y dexametasona.

[0083] La memoria descriptiva se considera suficiente para permitir a un experto en la técnica poner en práctica la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y estarán comprendidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los efectos.

EJEMPLOS

[0084] La presente descripción se entenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención. Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritas en el presente documento son sólo para fines ilustrativos y que sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a los expertos en la materia y se incluirán dentro del espíritu y el ámbito de esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1A: Un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico que compara Isatuximab (SAR650984) en combinación con carfilzomib y dexametasona en dosis bajas frente a carfilzomib y dexametasona en dosis bajas en pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante y refractario

[0085] Este ejemplo describe un estudio de fase III, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, abierto, de grupos en paralelo y de dos grupos que evalúa el beneficio clínico de isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (el grupo de "IKd") frente a carfilzomib y dexametasona dos veces por semana (el grupo de "Kd"), en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario tratados previamente con 1 a 3 líneas previas.

I. Objetivos del estudio

A. Objetivo principal

[0086] El objetivo principal (es decir, el criterio de valoración principal) de este estudio es demostrar el beneficio de isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona (IKd) en la prolongación de la SLP utilizando los criterios del IMWG en comparación con carfilzomib y dexametasona (Kd) en pacientes con MM recidivante y/o refractario tratados previamente con 1 a 3 líneas de tratamiento.

[0087] La supervivencia libre de progresión se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de enfermedad progresiva o la fecha de muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La respuesta y la progresión se determinan según los criterios del IMWG (véase Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma". *Leukemia.* 20: 1467-1473). La progresión basada en la paraproteína se confirma basándose en 2 evaluaciones consecutivas.

[0088] Los siguientes procedimientos de evaluación de la enfermedad se llevan a cabo en el momento del cribado (para la elegibilidad), el día 1 del ciclo 1 antes de la administración del tratamiento del estudio (valor inicial para la evaluación de la respuesta), el día 1 de cada ciclo durante el tratamiento hasta la progresión, final del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés *end of treatment*), y para los pacientes que interrumpen el tratamiento del estudio sin EP, cada mes durante el seguimiento hasta la EP (incluso los pacientes que iniciarían terapia adicional antimieloma sin EP):

- Cuantificación de la proteína M (suero y orina de 24 horas, inmunoelectroforesis e inmunofijación de proteínas). Después del día 1 del ciclo 1, la inmunofijación se hace en caso de proteína M indetectable (suero y orina).
- Cuantificación de la cadena ligera libre en suero.
- Inmunoglobulinas cuantitativas.
- Aspiración de médula ósea (o biopsia según indicación clínica) al inicio (afectación de la enfermedad en la médula ósea, FISH y MRD), y luego en caso de VGPR o mejor.
- Evaluación de la enfermedad ósea:
 - Estudio del esqueleto o tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero de baja dosis al inicio, luego una vez al año y en cualquier momento durante el estudio si está clínicamente indicado.
- Evaluación de la enfermedad extramedular (plasmocitoma) (incluido el plasmocitoma óseo):
 - Si se conoce la enfermedad extramedular en el momento inicial, se realiza una TC o una imagen por resonancia magnética (IRM) en el momento inicial, que se repite cada 12 semanas (± 1 semana) hasta la EP (incluso en el caso de los pacientes que iniciarían terapia adicional antimieloma sin EP), y si está clínicamente indicado.

- Si se sospecha de enfermedad extramedular (plasmocitoma) al inicio, se realiza una TC o una IRM al inicio y, en caso de que se confirme el plasmocitoma, se repite la TC o la IRM cada 12 semanas (± 1 semana) hasta la EP (incluso en el caso de los pacientes que iniciarían un tratamiento adicional antimieloma sin EP), y si está clínicamente indicado.
- En cualquier momento durante el tratamiento del estudio en caso de sospecha de progresión del plasmocitoma existente o si está clínicamente indicado en un paciente sin imagen positiva previa de enfermedad extramedular.

[0089] Para la evaluación de las lesiones óseas y la enfermedad extramedular, se utilizará la misma modalidad (estudio del esqueleto o exploración por TC de cuerpo entero de dosis baja; exploración por TC o IRM) durante todo el estudio para cada paciente individual.

[0090] La enfermedad progresiva (criterios del IMWG) se define para pacientes con proteína M medible en suero y/o en orina como uno cualquiera de los siguientes (criterios biológicos en 2 evaluaciones consecutivas):

- Aumento de $\geq 25\%$ del componente M en suero desde el nadir (el aumento absoluto debe ser ≥ 0.5 g/dl); los aumentos del componente M en suero ≥ 1 g/dl en 2 evaluaciones consecutivas son suficientes para definir la recaída si el componente M inicial es ≥ 5 g/dl; y/o
- Aumento de $\geq 25\%$ del componente M en orina desde el nadir (el aumento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24 horas); y/o
- Desarrollo definitivo de nuevas lesiones óseas o enfermedad extramedular de partes blandas o aumento $\geq 50\%$ desde el nadir en la suma de los diámetros perpendiculares de las lesiones de enfermedad extramedular de partes blandas existentes si > 1 lesión o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro más largo de una lesión de enfermedad extramedular de partes blandas previa de > 1 cm en el eje corto.

[0091] El deterioro clínico se considera progresión en el análisis primario de la SLP si un comité de revisión independiente considera que los datos clínicos comunicados apoyan la progresión clínica. En caso de hipercalcemia, se realiza una evaluación completa de la enfermedad con el fin de identificar cualquier parámetro medible de progresión del mieloma (p. ej., proteína M en suero y orina, evaluación de las lesiones líticas y evaluación del plasmocitoma) y deben descartarse posibles causas alternativas de hipercalcemia. La progresión no se diagnostica sólo por la progresión de las CLL. No se permite en el protocolo pacientes que sólo tienen enfermedad medible por las CLL. Si tanto la proteína M en suero como en orina se sitúan por debajo del nivel de elegibilidad en el

laboratorio de eficacia realizado el día 1 del ciclo 1, la progresión y la respuesta global se evalúan según los criterios de las **tablas A y B** siguientes.

Tabla A. Criterios de respuesta estándar del Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma (IMWG)

Respuesta	Criterios del IMWG
Respuesta completa (CR)	- Inmunofijación negativa en suero y orina y - desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos y - <5% de células plasmáticas en los BMA. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta completa estricta (sCR)	CR como se ha definido anteriormente más: - Relación de CLL normal (0.26 a 1.65) y - Ausencia de células clonales en la BM por inmunohistoquímica (relación $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para los pacientes κ y λ, respectivamente, tras contar ≥ 100 células plasmáticas). Se necesitan dos evaluaciones consecutivas de los parámetros de laboratorio. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	- Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o - Reducción $\geq 90\%$ del nivel de proteína M en suero más proteína M en orina < 100 mg/24 horas. - Disminución de $\geq 90\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos en comparación con el valor inicial en el plasmocitoma de tejidos blandos. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta parcial (PR)	- Reducción de $\geq 50\%$ de la proteína M en suero y reducción en 24 horas de la proteína M en orina en $\geq 90\%$ o a < 200 mg/24 horas. - Además de los criterios enumerados anteriormente, si están presentes al inicio, también se requiere una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño (suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos) de los plasmocitomas de tejidos blandos Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta mínima (MR)	$\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ de reducción de la proteína M en suero y reducción de la proteína M en orina de 24 horas de 50 a 89%, que siguen superando los 200 mg/24 horas. Además de los criterios enumerados anteriormente, si están presentes al inicio,

	también se requiere una reducción del tamaño de $\geq 50\%$ (SPD) de los plasmocitomas de tejidos blandos. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Enfermedad estable (SD)	- No cumplir los criterios de CR, VGPR, PR, MR o enfermedad progresiva. No hay evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones óseas si se realizaron estudios radiográficos.
Enfermedad progresiva (EP)	1 cualquiera o más de los siguientes criterios: Aumento de $\geq 25\%$ del valor más bajo confirmado en 1 cualquiera de los siguientes criterios: - Proteína M en suero (el aumento absoluto debe ser ≥ 0.5 g/dl). - Aumento de la proteína M en suero ≥ 1 g/dl si el componente M más bajo era ≥ 5 g/dl. - Componente M en orina (el aumento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24 horas). Aparición de nueva(s) lesión(es), aumento de $\geq 50\%$ desde el nadir en la SPD de >1 lesión, o aumento de $\geq 50\%$ en el diámetro más largo de una lesión previa >1 cm en el eje corto. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas para la EP en la proteína M.

Tabla B: Criterios de enfermedad mínima residual del IMWG (requiere la CR definida en la Tabla A)

Respuesta	Criterios del IMWG
MRD-negativa sostenida	Negatividad de MRD en la médula (NGF o NGS, o ambos) y por imagen como se define a continuación, confirmada con un mínimo de 1 año de diferencia. Las evaluaciones posteriores pueden utilizarse para especificar más la duración de la negatividad (p. ej., MRD negativa a los 5 años)
MRD-negativa por flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales fenotípicamente aberrantes por NGF en BMA utilizando el procedimiento operativo estándar de EuroFlow para la detección de MRD en el mieloma múltiple (o un método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 1 de cada 10^5 células nucleadas o superior
MRD-negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales por NGS en BMA en el que la presencia de un clon se define como menos de dos lecturas de secuenciación idénticas obtenidas tras la secuenciación de ADN de los BMA utilizando la plataforma LymphoSIGHT (o un método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 1 de cada 10^5 células nucleadas o superior
Imagen-positiva MRD-negativa	Negatividad de MRD definida por NGF o NGS más desaparición de todas las áreas de aumento de la captación del trazador encontradas al inicio o en una PET/TC precedente o disminución a menos del SUV de la acumulación de sangre mediastínica o disminución a menos de la del tejido normal circundante.

Abreviaturas de las tablas A y B: CR = respuesta completa, CLL = cadena ligera libre, IMWG = Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma, M = monoclonal, MRD = enfermedad mínima residual, NGF = flujo de nueva generación, NGS = secuenciación de nueva generación, EP = enfermedad progresiva, PET =

tomografía por emisión de positrones, MR = respuesta menor, PR = respuesta parcial, sCR = respuesta completa estricta, SD = enfermedad estable, SPD = suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medidas, SUV = valor máximo de captación estandarizado, VGPR = respuesta parcial muy buena.

B. Criterios de valoración secundarios clave de la eficacia

[0092] Los criterios de valoración secundarios clave de la eficacia son:

- **ORR:** Se evalúa la mejor respuesta global por paciente con el fin de determinar la ORR, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa estricta (sCR), CR, VGPR y PR como mejor respuesta global evaluada usando los criterios de respuesta del IMWG (véase la **tabla A**). La biopsia de médula ósea se realiza para la evaluación de la sCR según la decisión del investigador.
- **Tasa de VGPR o mejor:** Definida como la proporción de pacientes con sCR, CR y VGPR.
- **Tasa de VGPR o mejor con negatividad de MRD:** Se define como la proporción de pacientes en los que la MRD evaluada por secuenciación es negativa en cualquier momento después de la primera dosis del tratamiento del estudio. La enfermedad mínima residual se evalúa por secuenciación de nueva generación en muestras de médula ósea (BM) de pacientes que logran VGPR o mejor, para determinar la profundidad de la respuesta a nivel molecular. El umbral de negatividad es de al menos 10^{-5} . Los aspirados de médula ósea (BMA) se recogen en el momento del cribado y en el momento de la confirmación de VGPR o mejor. Si el paciente presenta VGPR o mejor, pero se determina que tiene MRD positiva, se recoge otra muestra de BM 3 meses (3 ciclos) después, con el fin de identificar la negatividad tardía. Se recoge una tercera muestra después de otros 3 meses, si el paciente sigue siendo positivo para la MRD y todavía se está tratando. No se obtienen más de 3 muestras de médula ósea durante el tratamiento, a menos que un paciente logre la CR después de una tercera muestra de BM positiva para la MRD realizada durante la VGPR. En este caso, no se recogen más de 3 muestras de BM adicionales. Por lo tanto, se realiza un máximo de 6 BMA por paciente (no más de 3 por categoría de respuesta). Sin embargo, dado que el BMA es un procedimiento invasivo, se ofrece la siguiente orientación con el fin de limitar al máximo el número de BMA.
 - **Para pacientes con CR sin documentación previa de VGPR:** La primera muestra de médula ósea para la evaluación de la MRD se recoge en el momento de la confirmación de la CR (es decir, en el segundo punto temporal que muestra CR). Si se determina que el paciente es positivo para la MRD, se recoge otra muestra de BM 3 meses (3 ciclos) después, con el fin de identificar la negatividad tardía. Se recoge una tercera muestra después de

otros 3 meses si el paciente sigue siendo positivo para la MRD y todavía se está tratando.

- **Para los pacientes con VGPR:** La primera muestra de médula ósea se recoge cuando se confirma la VGPR en el segundo punto temporal o en un punto temporal posterior según el criterio del investigador basado en la cinética de la disminución de la proteína M y/o si se alcanza una fase de meseta (la meseta se define como una variación inferior al 20% en 12 semanas). Si la MRD es positiva en el primer BMA, se recoge un segundo BMA 3 meses después (3 ciclos) para identificar la negatividad tardía. En caso de que la MRD siga siendo positiva en el segundo BMA realizado mientras el paciente está en la VGPR, el momento de realizar el tercer BMA puede posponerse hasta lograr la CR. En el caso de que el paciente se convierta en CR y el paciente fuera positivo para la MRD en el último BMA realizado durante la VGPR, se realizará un BMA para la evaluación de la MRD en el momento de la confirmación de la CR. Una vez realizado el primer BMA durante la CR y en caso de que el paciente fuera positivo para la MRD en este BMA, se puede discutir con el paciente el BMA adicional previsto en el protocolo.
- **Tasa de CR:** Definida como la proporción de pacientes con sCR y CR. Los pacientes con interferencia demostrada de isatuximab se considerarán en la categoría BOR correspondiente a la evaluación de la proteína M obtenida sin interferencia, cuando se disponga del ensayo de interferencia por captura de anticuerpos.
- **SG:** Se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

C. Otros criterios de valoración secundarios de la eficacia

[0093] Otros criterios de valoración secundarios de la eficacia se evalúan como sigue:

- **Duración de la respuesta (DOR):** Se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera respuesta determinada por el IRC para los pacientes que logran una PR o mejor hasta la fecha de la primera enfermedad progresiva (EP) documentada o la muerte, lo que ocurra primero.
- **Tiempo hasta la progresión (TTP):** Definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de EP.

- **SLP2:** Definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de EP tras el inicio del tratamiento adicional antimieloma o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.
- **Tiempo hasta la primera respuesta:** Definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera respuesta (PR o mejor) que se confirma posteriormente.
- **Tiempo hasta la mejor respuesta:** Definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera aparición de la mejor respuesta global (PR o mejor) que se confirma posteriormente.

D. Criterios de valoración de seguridad

[0094] Seguridad en términos de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE), acontecimientos adversos (AE), acontecimientos adversos graves (SAE), reacciones asociadas a la infusión (IAR), estado funcional según el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG PS, véase Oken *et al.* Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-55), los parámetros de laboratorio, las constantes vitales y los hallazgos de la exploración física se evalúan a lo largo del estudio y se comunican.

[0095] Los datos de los acontecimientos adversos se recogen a lo largo del estudio. Los AE surgidos durante el tratamiento se definen como AE que se desarrollan, empeoran o se vuelven graves durante el período de tratamiento. El período de tratamiento se define como el tiempo que transcurre desde la primera dosis del tratamiento del estudio hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Los acontecimientos adversos y los parámetros de laboratorio se calificarán utilizando la versión 4.03 del NCI-CTCAE (véase, p. ej., [https://www\(dot\)eortc\(dot\)be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf](https://www(dot)eortc(dot)be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)).

E. Resultados comunicados por los pacientes

[0096] Las medidas de resultados comunicadas por los pacientes incluyen el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) con 30 preguntas (QLQ C30), el módulo de mieloma de la EORTC con 20 ítems (QLQ-MY20) y la medida del Grupo Europeo de Calidad de Vida con 5 dimensiones y 5 niveles por dimensión (EQ-5D-5L). (Véase, p. ej., [https://qol\(dot\)eortc\(dot\)org/questionnaires/](https://qol(dot)eortc(dot)org/questionnaires/) y [https://euroqol\(dot\)org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/](https://euroqol(dot)org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/)).

[0097] Los 3 cuestionarios están diseñados para ser autocumplimentados. Todos los resultados comunicados por los pacientes son completados por el paciente en el centro. Para minimizar cualquier sesgo, los pacientes rellenan los ePRO antes de las evaluaciones del médico y de la discusión de su

estado clínico, plan de tratamiento, AE y cualquier otro tema relacionado que pueda influir en la percepción y sentimientos del paciente antes de responder a las preguntas.

F. Farmacocinética

[0098] La evaluación farmacocinética (PK) de isatuximab se realiza en todos los pacientes del grupo de IKd. Se recogen muestras de sangre de todos los pacientes tratados con isatuximab hasta el ciclo 10 utilizando una estrategia de toma de muestras dispersas con el fin de evaluar el perfil PK de isatuximab usando un enfoque PK poblacional. En un subconjunto de aproximadamente 12 pacientes del grupo de IKd, se recogen muestras de sangre en puntos temporales seleccionados el día 15 del ciclo 1 para la evaluación PK de carfilzomib. Los parámetros PK que se miden incluyen, pero no se limitan a los enumerados en la **Tabla C** a continuación.

Tabla C. Parámetros farmacocinéticos de ejemplo

Parámetros	Definición
C_{eoi}	Concentración observada al final de la infusión IV
$C_{\text{máx}}$	Concentración máxima observada tras la primera infusión
$t_{\text{máx}}$	Tiempo para llegar a la $C_{\text{máx}}$
$C_{\text{última}}$	Última concentración observada por encima del límite inferior de cuantificación
$t_{\text{último}}$	Tiempo de la $C_{\text{última}}$
C_{valle}	Concentración plasmática observada justo antes de la administración del tratamiento durante las dosis repetidas
$AUC_{\text{última}}$	Área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo calculada mediante el método trapezoidal desde el tiempo 0 hasta $t_{\text{último}}$
AUC	Área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo extrapolada al infinito según la siguiente ecuación: $AUC = AUC_{\text{última}} + C_{\text{última}}/\lambda_z$

F. Inmunogenicidad

[0099] Los anticuerpos antifármaco (ADA) humanos contra isatuximab se evaluarán para los pacientes de IKd sólo el día 1 antes de la administración de isatuximab desde el ciclo 1 hasta el ciclo 10.

G. Criterios de valoración exploratorios

[0100] Se recoge una muestra de sangre el día 1 del ciclo 1. Se extrae el ADN de los leucocitos y se analiza en busca de determinantes genéticos inmunitarios (tales como los polimorfismos del receptor Fcγ) y se correlacionan con parámetros de respuesta clínica.

[0101] Sólo en el grupo de IKd, se recoge una muestra de sangre adicional en todos los puntos temporales para evaluar la posible interferencia de isatuximab en la evaluación de la proteína M hasta el ciclo 30. Esta muestra se recoge después del ciclo 30 y hasta la progresión de la enfermedad sólo para los pacientes que alcanzan al menos la VGPR en este ciclo. En caso de que se suspenda el isatuximab antes de la progresión, la muestra para el ensayo de interferencia se recoge hasta 3 meses o EP, lo que ocurra primero. Después del día 1 del ciclo 1, se analiza la muestra inmunofijada en caso de que la proteína M sea de 0 g/dl en todos los pacientes. Además, con el fin de identificar a los pacientes con potencial interferencia de isatuximab, las muestras inmunofijadas se analizan también en los pacientes con proteína M en suero ≤ 0.2 g/dl.

[0102] Además de las 3 anomalías citogenéticas (del(17p), t(4:14) y t(14:16)) evaluadas por hibridación fluorescente in situ (FISH) al inicio del estudio para determinar el estadio R-ISS, que es un factor de estratificación, se evalúan otras anomalías citogenéticas tales como, pero no limitadas a la delección del (1p) y la ganancia (1q) y se correlacionan con parámetros de respuesta clínica.

[0103] Cada una de las evaluaciones descritas anteriormente se han elegido para su uso en este estudio y se consideran bien establecidas y relevantes en un contexto de hemato-oncología.

II. Diseño del estudio

[0104] Una vez confirmados los criterios de elegibilidad (que se describen con más detalle a continuación), los pacientes se asignan aleatoriamente usando un sistema de tecnología de respuesta interactiva (IRT) en una proporción de 3:2 (grupo experimental: grupo de control) a uno de los dos grupos que se muestran en la **Tabla D** a continuación. El número total previsto de pacientes es de 300 (180 pacientes en el grupo de IKd y 120 pacientes en el grupo de Kd). En la **FIG. 1** también se proporciona un esquema del diseño del estudio.

Tabla D: Grupos de tratamiento del estudio

GRUPO DE TRATAMIENTO	Ciclo 1 (ciclo de 28 días)	Ciclos ≥ 2 (ciclos de 28 días)
IKd (experimental) isatuximab + carfilzomib + dexametasona	<u>Isatuximab:</u> 10 mg/kg los días 1, 8, 15 y 22 <u>Carfilzomib:</u> 20 mg/m ² los días 1-2, luego 56 mg/m ² los días 8-9 y 15-16 <u>Dexametasona:</u> 20 mg los días 1-2, 8-9, 15-16 y 22-23	<u>Isatuximab:</u> 10 mg/kg los días 1 y 15 <u>Carfilzomib:</u> 56 mg/m ² los días 1-2, 8-9 y 15-16 <u>Dexametasona:</u> 20 mg los días 1-2, 8-9, 15-16 y 22-23
Kd (control) carfilzomib + dexametasona	<u>Carfilzomib:</u> 20 mg/m ² los días 1-2, luego 56 mg/m ² los días 8-9 y 15-16 <u>Dexametasona:</u> 20 mg los días 1-2, 8-9, 15-16 y 22-23	<u>Carfilzomib:</u> 56 mg/m ² los días 1-2, 8-9 y 15-16 <u>Dexametasona:</u> 40 mg los días 1, 8, 15 y 22

[0105] La aleatorización se estratificó según el número de líneas de tratamiento previas (1 frente a más de 1) y el estadio del R-ISS (I o II frente a III frente a no clasificado). Véase Palumbo A, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):3863-9. Los pacientes son tratados hasta la progresión de la enfermedad, acontecimientos adversos inaceptables (p. ej., toxicidad inaceptable), o el deseo del paciente, lo que ocurra primero.

A. Duración de la participación en el estudio para cada paciente

[0106] Cada paciente se considera en el estudio desde la firma del consentimiento informado hasta la muerte, la retirada del consentimiento o la fecha de corte del análisis de supervivencia global, lo que ocurra primero.

[0107] La duración del estudio para un paciente incluye un periodo de cribado de hasta 3 semanas. La duración de cada ciclo de tratamiento era de 28 días. Los pacientes continúan el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad, los AE inaceptables, deseo del paciente o cualquier otra razón. Se notifican todos los AE que se produzcan después de la firma del consentimiento informado hasta 30 días después de la última administración del tratamiento del estudio.

[0108] Tras la interrupción del tratamiento del estudio, los pacientes regresan al centro del estudio 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio para el final del tratamiento o antes del inicio de otra terapia antimieloma, lo que ocurra primero, las evaluaciones del final del tratamiento (EOT), y 90 días después de la última dosis del tratamiento del estudio para los cuestionarios de HRQL.

[0109] Los AE relacionados y todos los SAE, independientemente de su relación con el tratamiento del estudio en curso en el momento de la interrupción del tratamiento del estudio, se siguen durante el período de seguimiento hasta su resolución o estabilización. Durante el período de seguimiento, todos los nuevos AE (graves o no graves) relacionados con el tratamiento del estudio y cualquier segunda neoplasia primaria se recogen y se siguen hasta su resolución o estabilización.

[0110] Los pacientes que interrumpen el tratamiento del estudio debido a enfermedad progresiva (EP) son objeto de un seguimiento cada 3 meses (12 semanas) para el HRQL en la primera visita de seguimiento (90 días después del último tratamiento del estudio), otras terapias antimieloma, segundas neoplasias primarias, SLP2 y supervivencia hasta la muerte, o la fecha de corte del análisis de SLP final, lo que ocurra primero. Los pacientes que interrumpen el tratamiento del estudio antes de documentar la EP se someten a un seguimiento cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad (incluso para los pacientes que iniciarían una terapia adicional antimieloma sin EP), al HRQL 90 días después del último tratamiento del estudio y, a continuación, tras la confirmación de la progresión de la enfermedad, cada 3 meses (12 semanas) para terapias adicionales antimieloma, segundas neoplasias

primarias, SLP2 y supervivencia, hasta la muerte o fecha de corte del análisis de SLP, lo que ocurra primero.

[0111] Para todos los pacientes vivos en la fecha de corte del análisis de SLP, el estado de supervivencia se recoge aproximadamente un año después de la fecha de corte del análisis de SLP final y, a partir de entonces, anualmente hasta 3 años después de la fecha de corte del análisis de SLP final.

[0112] Los pacientes que siguen en tratamiento en el momento de la fecha de corte del análisis de SLP o fecha de corte del análisis de SG, y que se benefician del tratamiento del estudio, continúan el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad, AE inaceptables, deseo del paciente de interrumpir el tratamiento del estudio, o cualquier otra razón. Para los ciclos administrados después de las fechas de corte, se siguen recogiendo todos los SAE en curso (relacionados o no) y todos los AE no graves relacionados en curso en esta fecha de corte, todos los nuevos AE relacionados (graves o no), la administración de IP y el motivo de EOT. Si un paciente ha recibido menos de 10 ciclos en la fecha de corte del análisis de SLP final, se interrumpen las muestras de anticuerpos antifármaco (ADA)/PK. En caso de que el último ADA sea positivo o no concluyente, se toma una muestra adicional de ADA 3 meses más tarde. No se toman más muestras de ADA, incluso si esta muestra de 3 meses es positiva.

B. Determinación del final del ensayo clínico (todos los pacientes)

[0113] El análisis de la SLP (análisis del criterio de valoración primario) se basa en los acontecimientos y la fecha de corte del análisis final de SLP es la fecha en la que se han producido 159 acontecimientos de SLP (progresión o muerte, lo que ocurra primero) (alrededor de 36 meses desde que el primer paciente fue aleatorizado). La fecha de corte del análisis de SG es aproximadamente 3 años después de la fecha de corte del análisis primario de SLP. El análisis primario de SLP corresponde al análisis intermedio positivo o al análisis final de SLP.

III. Selección de pacientes

A. Criterios de inclusión

[0114] Los pacientes elegibles se consideran para su inclusión si cumplen todos los criterios siguientes:

- Mieloma múltiple.
- Enfermedad medible: Proteína M en suero ≥ 0.5 g/dl medida usando inmunoelectroforesis de proteínas séricas y/o proteína M en orina ≥ 200 mg/24 horas medida usando inmunoelectroforesis de proteínas en orina.

- Paciente con MM recidivante y/o refractario con al menos 1 línea previa y no más de 3 líneas previas, incluyendo IMiDs® e inhibidores del proteasoma.
- El paciente ha dado su consentimiento informado voluntario por escrito antes de la realización de cualquier procedimiento relacionado con el estudio que no forme parte de la atención médica normal.

[0115] Una línea de terapia consiste en ≥ 1 ciclo completo de un único agente, un régimen que consiste en una combinación de varios fármacos o una terapia secuencial planificada de varios regímenes. Un tratamiento se considera una nueva línea de terapia si se cumple alguna de las 3 condiciones siguientes (véase, p. ej., Rajkumar et al. Guidelines for the determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. Blood 2015;127(7):921-2).

i. Inicio de una nueva línea de tratamiento tras la interrupción de una línea anterior.

Si se interrumpe un régimen de tratamiento por cualquier motivo y se inicia un régimen diferente, debe considerarse una nueva línea de tratamiento. Se considera que un régimen se ha interrumpido si se han dejado de tomar todos los fármacos de ese régimen. No se considera que un régimen haya sido interrumpido si se han interrumpido algunos de los fármacos del régimen, pero no todos. Los motivos de interrupción, adición, sustitución o trasplante de células madre (SCT) no influyen en cómo se cuentan las líneas. Se reconoce que las razones para el cambio pueden incluir el fin de la terapia planificada, la toxicidad, progresión, falta de respuesta, respuesta inadecuada.

ii. La adición o sustitución no planificada de uno o más fármacos en un régimen existente.

La adición no planificada de un nuevo fármaco o el cambio a uno diferente (o a una combinación de fármacos) debido a cualquier motivo se considera una nueva línea de tratamiento.

Trasplante de células madre (SCT): En los pacientes sometidos a >1 SCT, excepto en el caso de un SCT en tándem planificado con un intervalo predefinido (tal como 3 meses), cada SCT (autólogo o alogénico) debe considerarse una nueva línea de tratamiento, independientemente de que el régimen de acondicionamiento utilizado sea el mismo o diferente. Se recomienda capturar también los datos sobre el tipo de SCT. El SCT en tándem planificado se considera 1 línea. La inducción y/o consolidación planificada, el mantenimiento con cualquier SCT (de primera línea, de recaída, autólogo o alogénico) se considera 1 línea.

iii. Interrupciones y modificaciones de la dosis

Si un régimen se interrumpe o suspende por cualquier razón y se reinicia el mismo

fármaco o combinación sin ningún otro régimen intermedio, entonces debe contarse como una sola línea. Sin embargo, si un régimen se interrumpe o suspende por cualquier razón, y luego se reinicia en un punto temporal posterior, pero se administraron uno o más regímenes en el medio, o el régimen se modifica mediante la adición de uno o más agentes, entonces debe contarse como 2 líneas. La modificación de la dosis del mismo régimen no debe considerarse una nueva línea de tratamiento.

B. Criterios de exclusión

[0116] Se verifican los siguientes criterios de exclusión en los pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión:

- Menos de 18 años (o la mayoría de edad legal del país si la edad legal es >18 años).
- MM primario refractario, definido como pacientes que nunca han conseguido al menos una MR con ningún tratamiento durante el curso de la enfermedad.
- Paciente con enfermedad medible por cadenas ligeras libres (CLL) en suero solamente.
- Paciente con tratamiento previo con mAb anti-CD38 con progresión en o dentro de los 60 días siguientes a la finalización del tratamiento con mAb anti-CD38 o fracaso para lograr al menos una MR al tratamiento (es decir, refractario a anti-CD38).
- Cualquier tratamiento farmacológico antimieloma en los 14 días anteriores a la aleatorización, incluida la dexametasona.
- Paciente que ha recibido cualquier otro fármaco en investigación o terapia prohibida para este estudio en los 28 días anteriores a la aleatorización.
- Tratamiento previo con carfilzomib.
- Antecedentes conocidos de alergia a CAPTISOL® (un derivado de la ciclodextrina utilizado para solubilizar el carfilzomib), hipersensibilidad previa a la sacarosa, histidina (como base y sal de hidrócloruro), polisorbato 80, o cualquiera de los componentes (sustancia activa o excipiente) del tratamiento del estudio que no sea tratable con premedicación con esteroides, o bloqueadores H2, que prohibirían el tratamiento posterior con estos agentes.
- Pacientes con contraindicación a la dexametasona.
- Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas previo con enfermedad de injerto contra huésped activa (cualquier grado y/o estar bajo tratamiento inmunosupresor en los 2 meses anteriores a la aleatorización).
- Amiloidosis conocida o leucemia de células plasmáticas concomitante.

- Derrames pleurales que requieran toracocentesis o ascitis que requieran paracentesis o cualquier procedimiento mayor dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización: p. ej., plasmaféresis, radioterapia curativa, cirugía mayor (la cifoplastia no se considera un procedimiento mayor).
- Estado función (PS) según el Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) >2.
- Plaquetas <50 000 células/ μ l si <50% de las células nucleadas de la BM son células plasmáticas y <30 000 células/ μ l si $\geq$ 50% de las células nucleadas de la BM son células plasmáticas. No se permite la transfusión de plaquetas en los 3 días anteriores a la prueba hematológica de cribado.
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1000 μ /l (1×10^9 /l). No se permite el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para alcanzar este nivel.
- Aclaramiento de creatinina <15 ml/min/1.73 m² (Fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]: Tasa de filtración glomerular (ml/min/1.73 m²) = $175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{Edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.212 \text{ si es afroamericana})$; Scr es la creatinina sérica expresada en mg/dl; la edad se expresa en años).
- Bilirrubina total >1.5 veces el límite superior de la normalidad (ULN), excepto en caso de síndrome de Gilbert conocido.
- Calcio en suero corregido >14 mg/dl (>3.5 mmol/l).
- Aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3 x ULN.
- Toxicidad en curso (excluyendo la alopecia y las enumeradas en los criterios de elegibilidad) de cualquier terapia previa antimieloma de grado >1 (Terminología común para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer [NCI-CTCAE] v4.03)
- Neoplasia previa. Están permitidos el cáncer de piel de células basales o escamosas o cáncer de vejiga superficial (pTis, pTa y pT1) o cáncer de próstata de bajo riesgo tratados adecuadamente o cualquier tumor maligno in situ después de una terapia curativa, así como cualquier otro cáncer cuya terapia se haya completado $\geq$ 5 años antes de la aleatorización y del que el paciente haya estado libre de enfermedad durante $\geq$ 5 años.
- Cualquiera de lo siguiente en los 6 meses anteriores a la aleatorización: infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, injerto de derivación arterial coronaria/periférica, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de clase III o IV por la

New York Heart Association, arritmias de grado ≥ 3 , accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 40\%$.
- Enfermedad adquirida relacionada con el SIDA conocida o enfermedad por VIH que requiera tratamiento antirretroviral, o tener una infección activa por hepatitis A, B (definida como un resultado positivo conocido del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)) o C (definida como resultados cuantitativos conocidos del ARN del VHC superiores a los límites inferiores de detección del ensayo o antígeno del VHC positivo).
- Cualquiera de los siguientes en los 3 meses anteriores a la aleatorización: enfermedad de úlcera péptica resistente al tratamiento, esofagitis o gastritis erosiva, enfermedad infecciosa o inflamatoria del intestino, diverticulitis, embolia pulmonar u otro acontecimiento tromboembólico no controlado.
- Cualquier afección médica grave, aguda o crónica, que pueda perjudicar la capacidad del paciente para participar en el estudio o interferir con la interpretación de los resultados del estudio (p. ej., infección sistémica, a menos que se emplee una terapia antiinfecciosa), o que el paciente no pueda cumplir con los procedimientos del estudio.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Mujeres en edad fértil (WOCBP) que no están protegidas por un método anticonceptivo de alta eficacia y/o que no quieren o no pueden someterse a una prueba de embarazo.
- Participante masculino con una pareja femenina en edad fértil no protegida por un método anticonceptivo de alta eficacia.

IV. Tratamientos del estudio

A. Medicamentos en Investigación (IMP)

i. Isatuximab (administración IV)

[0117] Isatuximab está formulado como una solución concentrada para infusión en viales que contienen 20 mg/ml (500 mg/25 ml) de isatuximab en histidina 20 mM, sacarosa al 10% (p/v), polisorbato 80 al 0.02% (p/v), tampón a pH 6.0. Isatuximab se suministra para administración parenteral como un concentrado estéril, no pirogénico, inyectable, incoloro, de 20 mg/ml para solución para infusión, que puede contener partículas de color blanco a blanquecino y envasado en viales de vidrio de 30 ml provistos de cierre elastomérico. Cada vial contiene un contenido nominal de

500 mg de isatuximab. El volumen de llenado se establece para asegurar la extracción de 25 ml. Para la administración a los pacientes, el volumen adecuado de isatuximab se diluye en una bolsa de infusión de solución de cloruro sódico al 0.9%. El volumen de infusión final correspondiente a la dosis de isatuximab se administra durante un período de tiempo que depende de la dosis administrada y se basó en la cantidad de proteína administrada por hora.

[0118] Isatuximab se administra en una dosis de 10 mg/kg a los pacientes del grupo de IKd mediante infusión intravenosa los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días, y luego los días 1 y 15 de cada ciclo posterior de 28 días. (Todos los ciclos tenían una duración de 28 días.) Se aplicaron modificaciones de la dosis (descritas con más detalle a continuación) en casos de toxicidad.

ii. Carfilzomib (administración IV)

[0119] Para este estudio se utiliza carfilzomib (Kyprolis®) de suministros comerciales disponibles, cuando corresponde; de lo contrario, es reetiquetada por el patrocinador de acuerdo con las directrices de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) antes de proporcionar los suministros a los centros del estudio. Los detalles relativos a la formulación, almacenamiento y procedimientos de manipulación de carfilzomib se proporcionan en el prospecto comercial. El producto liofilizado se reconstituye con agua para inyección hasta una concentración final de carfilzomib de 2 mg/ml antes de su administración.

iii. Dexametasona (administración oral o IV)

[0120] Se usa dexametasona de los suministros comerciales disponibles para este estudio cuando es aplicable; de lo contrario, es reetiquetada por el patrocinador de acuerdo con las directrices de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) antes de que los suministros se proporcionen a los sitios del estudio. Los detalles relativos a la formulación y los procedimientos de manipulación de la dexametasona se proporcionan en el prospecto comercial.

B. Medicamentos no en investigación (NIMP) - Premedicación para la prevención de reacciones a la infusión (IR)

[0121] Todos los pacientes asignados al grupo de IKd reciben una premedicación antes de la infusión de isatuximab con el fin de reducir el riesgo y la gravedad de las IAR que se observan habitualmente con la administración de anticuerpos monoclonales. Los agentes de premedicación recomendados son: difenhidramina 25-50 mg IV (o equivalente: p. ej., cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina, según la aprobación y disponibilidad local. Se prefería la vía intravenosa durante al menos las primeras 4 infusiones), dexametasona por vía oral / IV (dosis indicada a continuación), ranitidina 50 mg IV (o equivalente: otros antagonistas de H2 aprobados (p. ej., cimetidina), inhibidores orales de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, esomeprazol) y acetaminofén 650-1000

mg por vía oral 15 a 30 minutos (pero no más de 60 minutos) antes de la infusión de isatuximab. Una vez completado el régimen de premedicación, la infusión de isatuximab comienza inmediatamente.

[0122] El día de la infusión de isatuximab, se administran los siguientes NIMP en el siguiente orden:

- Acetaminofén (paracetamol) de 650 mg a 1000 mg vía oral; luego
- Ranitidina 50 mg IV (o equivalente); luego
- Difenhidramina de 25 mg a 50 mg IV (o equivalente); luego
- Dexametasona 20 mg IV (que también forma parte del tratamiento del estudio).

[0123] Cuando la dexametasona se administraba por vía intravenosa, las premedicaciones se administraban en el siguiente orden:

- Acetaminofén de 650 mg a 1000 mg vía oral; luego
- Ranitidina 50 mg IV (o equivalente); luego
- Difenhidramina de 25 mg a 50 mg IV (o equivalente); luego
- Dexametasona 40 mg IV (o 20 mg IV para pacientes ≥ 75 años de edad).

[0124] En las regiones en las que no hay una formulación IV de difenhidramina o equivalente, se permite la formulación vía oral desde la primera infusión de isatuximab. En este caso, se toma una o dos horas antes del inicio de la infusión de isatuximab.

[0125] Cuando se administra carfilzomib sin isatuximab (pacientes asignados al grupo de Kd y los días 2, 8 y 16 para los pacientes asignados al grupo de IKd), la dexametasona se administra al menos 30 minutos antes de la infusión de carfilzomib.

[0126] En caso de que se suspenda prematuramente la dexametasona y se continúe con otro tratamiento del estudio, se puede considerar la premedicación con esteroides con metilprednisolona 100 mg IV si todavía es necesaria la premedicación para IAR para isatuximab y/o carfilzomib según el criterio del investigador.

[0127] En el caso de los pacientes que no experimenten un IAR tras 4 administraciones consecutivas de isatuximab, el investigador podrá reconsiderar la necesidad de una premedicación específica de isatuximab para la IAR.

V. Dosis y pauta

[0128] No hay limitación en el número de ciclos que se administran en ausencia de toxicidad importante, progresión de la enfermedad o cualquier otro criterio de interrupción. El diagnóstico de EP realizado con criterios de laboratorio se confirma mediante 2 mediciones consecutivas antes de la interrupción del tratamiento. El tratamiento se continúa hasta la confirmación de la EP.

[0129] Se permite el ajuste de la dosis (retraso de la dosis, omisión de la dosis y, para el carfilzomib y dexametasona, reducción de la dosis) para los siguientes ciclos de tratamiento en función de la tolerancia de cada paciente. A continuación se ofrecen detalles adicionales relacionados con los ajustes de dosis. No se permiten reducciones de dosis para la infusión de isatuximab.

A. Tratamientos del estudio (IMP)

[0130] El tratamiento del estudio se define como isatuximab/carfilzomib/dexametasona en el grupo experimental de IKd y carfilzomib/dexametasona en el grupo de control de Kd.

[0131] Tanto el isatuximab como el carfilzomib pueden inducir IAR y se requiere una premedicación antes de su administración.

[0132] Los pacientes asignados al grupo de IKd reciben rutinariamente premedicaciones, que también incluyen dexametasona, antes de la infusión de isatuximab para reducir el riesgo y la gravedad de las IAR comúnmente observadas con mAb y con carfilzomib. La dexametasona se administra antes de carfilzomib para los pacientes asignados al grupo de Kd. Para los pacientes asignados al grupo de IKd, la dexametasona se administra antes de carfilzomib cuando no hay infusión de isatuximab (tal como los días 2, 9 y 16 en el ciclo 1 y los días 2, 8, 9 y 16 en los ciclos posteriores).

[0133] La hidratación es necesaria antes de las 2 primeras administraciones de carfilzomib (el día 1 y el día 2 del ciclo 1). La hidratación debe iniciarse por vía oral al menos 48 horas antes del día 1 del ciclo 1. La hidratación para las infusiones posteriores dentro del ciclo 1 y los ciclos posteriores se deja a criterio del investigador. (Los detalles de la hidratación se indican más adelante.) Los pacientes con una superficie corporal (BSA) $>2.2 \text{ m}^2$ utilizarán 2.2 m^2 para la determinación de la dosis de carfilzomib.

i. Grupo de IKd (grupo experimental)

[0134] La administración del fármaco (tras la premedicación descrita a continuación) para los pacientes tratados con la combinación de isatuximab, carfilzomib y dexametasona es la siguiente:

[0135] Dexametasona 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 en un ciclo de 28 días, entre 15 y 30 minutos (pero no más de 60 minutos) antes de isatuximab o al menos 30 minutos antes de carfilzomib los días en que no hay administración de isatuximab. La dexametasona se administra por vía IV los días de administración de isatuximab y/o carfilzomib y por vía oral los demás días. No se requiere profilaxis posterior a la infusión con dexametasona.

[0136] El isatuximab se administra por vía IV en una dosis de 10 mg/kg semanales durante el primer mes (p. ej., un ciclo de 28 días), y luego cada 2 semanas para cada ciclo de 28 días a partir de entonces. La velocidad de infusión de isatuximab se inicia a 175 mg/hora. Primera infusión: La infusión se inicia a 175 mg/hora. En ausencia de IAR después de 1 hora de infusión, la velocidad de

infusión se aumenta en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora. Infusiones posteriores: La infusión se inicia a 175 mg/hora. En ausencia de IAR después de 1 hora de infusión, la velocidad de infusión se aumenta en incrementos de 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

[0137] Carfilzomib (tras hidratación adecuada) se administra por vía IV a lo largo de 30 minutos en una dosis de 20 mg/m² los días 1 y 2, de 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1, y luego de 56 mg/m² los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de todos los ciclos posteriores. La infusión de carfilzomib sigue a la infusión de isatuximab y comienza justo después de la finalización de la infusión de isatuximab. La dosis se eleva a 56 mg/m² el día 8 y para las administraciones posteriores si el paciente no experimenta ninguna toxicidad de grado >2 (excepto la toxicidad hematológica no complicada (sentido de toxicidad relacionada con el tratamiento del estudio) o síndrome de lisis tumoral (TLS) recuperado).

ii. Grupo de Kd (grupo de control)

[0138] La administración de fármacos a los pacientes tratados con la combinación de carfilzomib y dexametasona se realiza de la siguiente manera:

[0139] Dexametasona 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23, al menos 30 min antes de carfilzomib los días de administración de carfilzomib. La dexametasona se administra por vía IV los días de administración de carfilzomib y por vía oral los demás días.

[0140] Carfilzomib (tras hidratación adecuada) se administra por vía IV a lo largo de 30 minutos en una dosis de 20 mg/m² los días 1 y 2, de 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1, y luego de 56 mg/m² los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de todos los ciclos posteriores. La dosis se aumentará a 56 mg/m² el día 8 y para las administraciones posteriores si el paciente no experimenta ninguna toxicidad superior al grado 2 (excepto la toxicidad hematológica no complicada (sentido de toxicidad relacionada con el tratamiento del estudio) o TLS recuperado).

B. Hidratación para carfilzomib

[0141] Al menos 48 horas antes del día 1 del ciclo 1, se administra hidratación oral como sigue: 30 ml/kg/día (aproximadamente de 6 a 8 tazas de líquido al día) continuando hasta el momento del tratamiento. El cumplimiento del paciente se evalúa antes de iniciar el tratamiento, que se retrasará si la hidratación oral no es adecuada. La hidratación oral se continúa para las infusiones dentro del ciclo 1 y el ciclo 2 y posteriores a discreción del investigador. En caso de que se produzca el síndrome de lisis tumoral (TLS) después de la administración anterior del tratamiento del estudio, la hidratación para las infusiones posteriores se hace según sea necesario según el criterio del investigador.

[0142] En los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca (tal como ICC y cardiomiopatía) o edema pulmonar se vigilan estrechamente los signos de sobrecarga de líquidos. Los

pacientes con hipertensión en la historia clínica tienen la presión arterial controlada antes de iniciar el tratamiento.

[0143] La hidratación intravenosa se administra inmediatamente antes de carfilzomib el D1 y D2 durante el ciclo 1, y a discreción del investigador después del ciclo 1. La hidratación intravenosa consiste en 500 ml de solución salina normal u otro líquido intravenoso apropiado antes de la infusión de carfilzomib durante 30 a 60 minutos. El objetivo del programa de hidratación es mantener una buena producción de orina (p. ej., ≥ 2 l/día). Los pacientes se controlan periódicamente durante este período para detectar evidencias de sobrecarga de líquidos.

[0144] Los días en que se administran tanto isatuximab como carfilzomib, se tiene en cuenta el volumen de infusión de isatuximab en la hidratación requerida antes de la infusión de carfilzomib. Si el volumen de infusión de isatuximab no alcanza al menos 500 ml, se administra hidratación adicional para alcanzar al menos 500 ml. En este caso, el volumen adicional se administra antes del inicio de la infusión de isatuximab. El volumen total de hidratación puede ser inferior a 500 ml (no menos de 250 ml) o mantenerse en 500 ml. La hidratación se administra durante un tiempo más prolongado para los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) intermedia (*borderline*) y/o para los que existe un riesgo de descompensación cardíaca según el criterio del investigador. La infusión de carfilzomib se inicia después de completar la infusión de isatuximab.

C. Modificaciones de la dosis

[0145] Se permite el ajuste de la dosis (retraso de la dosis, omisión de la dosis y reducción de la dosis (sólo para carfilzomib y/o dexametasona)) para los siguientes ciclos de tratamiento basado en la tolerancia individual del paciente. Se puede omitir una dosis a los pacientes (isatuximab y/o carfilzomib y/o dexametasona) dentro de un ciclo si se produce toxicidad y el paciente no se recupera en los 3 días siguientes al día previsto de infusión/administración. La administración del tratamiento del estudio (isatuximab y/o carfilzomib y/o dexametasona) se interrumpe en caso de que un AE persista a pesar de las modificaciones de dosis apropiadas o cualquier otro AE que, en opinión del investigador, justifique la interrupción. Se registran todos los cambios en la administración del tratamiento del estudio. Los pacientes reciben el siguiente ciclo de tratamiento del estudio tras la recuperación de la toxicidad, basado en los criterios evaluados por el investigador.

[0146] Las etapas de reducción de dosis para carfilzomib y dexametasona se muestran en las **tablas E1 y E2** a continuación, respectivamente.

Tabla E1. Niveles de dosis para la reducción de la dosis de carfilzomib

Dosis inicial (IV)	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2	Nivel de dosis -3
20 mg/m ²	15 mg/m ²	11 mg/m ²	-
56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²

Tabla E2. Niveles de dosis para la reducción de la dosis de dexametasona

Dosis inicial (vía oral/IV)	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2	Nivel de dosis -3
20 mg	12 mg	8 mg	4 mg

[0147] No se permiten reducciones de dosis para la infusión de isatuximab.

V. Evaluación de la enfermedad

[0148] Las decisiones tomadas por el investigador en cuanto a permitir o no que los sujetos continúen el tratamiento se basaron en los datos de eficacia (obtenidos de los laboratorios locales y/o centrales), las evaluaciones radiológicas y las evaluaciones de la médula ósea realizadas a lo largo del estudio o si estaban indicadas según los criterios del IMWG. Los valores de referencia para evaluar la respuesta al tratamiento fueron los valores medidos en las muestras tomadas de cada paciente el día 1 del ciclo 1, antes del tratamiento (véase la sección **I. A. Objetivo principal** anterior). En la **Tabla F**, a continuación, se presenta un resumen de las evaluaciones y el programa. Las características de la enfermedad, incluyendo el subtipo de proteína M, extensión de la enfermedad en la médula ósea y extramedular, citogenética (evaluada por un laboratorio central) y el R-ISS, también se registrarán al inicio.

Tabla F. Evaluaciones y Programa.

	Cronología	Evaluación
Características de los pacientes y antecedentes de la enfermedad	Al inicio	Datos demográficos Antecedentes de mieloma y tratamiento antimieloma previo FISH (del[17p], t[4:14], t[14:16]) para determinar el estadio por el R-ISS
Evaluación de la eficacia[†]	Al inicio Día 1 de todos los ciclos EOT [‡] Seguimiento (para pacientes que interrumpen el tratamiento del estudio sin EP)	Proteína M en suero Proteína M en orina Cadenas ligeras libres en suero Inmunoglobulinas cuantitativas
	Al inicio Cuando está indicado para confirmar la respuesta global	Afectación de la médula ósea (infiltración de células plasmáticas)
	Al inicio y luego anualmente	Evaluación de la enfermedad

		lítica ósea
	Cada 12 semanas (si está presente al inicio)	Evaluación de la enfermedad extramedular a elección del investigador, con criterios de respuesta/fracaso del IMWG aplicados
Seguridad	Continuamente a lo largo de período de estudio	Acontecimientos adversos Signos vitales Exploración física Hematología Química sanguínea Anticuerpos antifármaco Electrocardiograma
PK de Isatuximab	Días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1 Día 1 de los siguientes ciclos hasta 10 ciclos	Parámetros PK de isatuximab por ELISA Modelización de PK poblacional
Resultados comunicados por los pacientes	Día 1 de todos los ciclos EOT [‡] 90 días después de la última administración	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20 EQ-5D-5L

[‡]La respuesta global y la progresión de la enfermedad se evaluarán según los criterios del Grupo internacional de trabajo sobre el mieloma (Kumar et al 2016).

La visita del [‡]EOT será 30 días después de la última administración del tratamiento del estudio o antes del inicio de otra terapia antimieloma, lo que ocurra primero.

ELISA: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas; **EORTC:** Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; **EOT:** final del tratamiento; **EQ-5D-5L:** cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones con 5 niveles de respuesta por dimensión; **FISH:** hibridación fluorescente in situ; **EP:** enfermedad progresiva; **PK:** farmacocinética; **QLQ-C30:** módulo central del cuestionario de calidad de vida; **QLQ-MY20:** módulo de mieloma del cuestionario de calidad de vida; **R-ISS:** puntuación del sistema internacional revisado de estadificación.

[0149] Los criterios del IMWG de 2016 (véase, p. ej., Kumar S, Paiva B, Anderson KC *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*, 17(8), e328-e346 (2016)) se aplican para evaluar la respuesta y la progresión de la enfermedad. Las evaluaciones se realizan el primer día de cada ciclo y cuando se suspende el tratamiento. La SLP, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición documentada de enfermedad progresiva o la muerte del paciente por cualquier causa, lo que ocurra antes, es el criterio de valoración principal de la eficacia. La respuesta se evalúa durante el seguimiento y hasta la progresión de la enfermedad en los pacientes que interrumpen el tratamiento antes de la progresión de la enfermedad. También se realizan análisis

de subgrupos de la SLP (p. ej., por estado de riesgo citogenético, número de líneas de tratamiento anteriores). La secuenciación de nueva generación (NGS) se utiliza para evaluar la MRD.

[0150] Las evaluaciones de seguridad incluyen las constantes vitales, evaluaciones hematológicas y bioquímicas, exploración física, electrocardiogramas y AE: estas se siguen durante todo el estudio. Los AE se clasifican de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para AE del Instituto Nacional del Cáncer v4.03. La inmunogenicidad se evalúa durante el tratamiento del estudio. Se realiza una prueba de Coombs indirecta al inicio del estudio y tras el comienzo del tratamiento sólo en el grupo de isatuximab más carfilzomib/dexametasona.

[0151] Las evaluaciones de los resultados comunicados por los pacientes (PRO) se miden el día 1 de cada ciclo, al final del tratamiento y 90 días después de la administración del tratamiento del estudio usando los PRO/HRQoL e instrumentos de utilidad para la salud (cuestionarios de calidad de vida C30 y MY20 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer [QLQ-C30 y QLQMY20 de la EORTC] y el cuestionario EQ-5D-5L de EuroQoL).

Ejemplo 1B: Resultados iniciales del estudio de fase III descrito en el ejemplo 1A

[0152] Se asignaron aleatoriamente 302 pacientes de la siguiente manera: 179 pacientes se asignaron al grupo de isatuximab + carfilzomib + dexametasona (Isa + car + dex), y 123 pacientes se asignaron al grupo de carfilzomib + dexametasona (car+ dex). Las características de los pacientes estaban bien equilibradas en ambos grupos. La edad mediana era de 64 años (intervalo: 33-90). El 25.8% de los pacientes estaba en el estadio I del R-ISS, el 59.6% de los pacientes estaba en el estadio II del R-ISS y el 7.9% de los pacientes estaba en el estadio III del R-ISS. El 44% de los pacientes recibió 1 línea de tratamiento previa para el mieloma múltiple, el 33% recibió dos líneas previas y el 23% recibió ≥ 3 líneas previas. El 90% de los pacientes había recibido una terapia previa con un inhibidor del proteasoma y el 78% de los pacientes había recibido terapia previa con un fármaco inmunomodulador (es decir, IMiD®). La mediana del número de líneas previas era de 2. El 24% de los pacientes tenía citogenética de alto riesgo (es decir, una o más de las siguientes anomalías cromosómicas/citogenéticas: del(17p), t(4;14) y t(14;16)).

[0153] Como se ha comentado en el Ejemplo 1A, los pacientes del grupo experimental recibieron isatuximab mediante una infusión intravenosa en una dosis de 10 mg/kg una vez a la semana durante cuatro semanas, y luego cada dos semanas durante ciclos de 28 días en combinación con carfilzomib dos veces a la semana en la dosis de 20/56 mg/m² y dexametasona en la dosis estándar durante la duración del tratamiento. Los pacientes del grupo de control recibieron carfilzomib dos veces por semana en la dosis de 20/56 mg/m² y dexametasona en la dosis estándar durante la duración del tratamiento. El criterio de valoración principal de este estudio era la supervivencia libre de progresión. Los criterios de valoración secundarios incluían la tasa de respuesta global (ORR), la tasa de respuesta

parcial muy buena o superior ($\geq$ VGPR), enfermedad mínima residual (MRD), tasa de respuesta completa (CR), supervivencia global (SG) y la seguridad.

[0154] En una mediana de seguimiento de 20.7 meses y con 103 acontecimientos de supervivencia libre de progresión (SLP) por IRC (comité de revisión independiente), la mediana de la SLP no se alcanzó en el grupo de isa + car + dex. La mediana de la SLP en el grupo de car + dex fue de 19.15 meses (HR 0.531 (IC del 99%: 0.318-0.889), $p=0.0007$ unilateral). Por lo tanto, se cruzó el límite de eficacia preespecificado ($p=0.005$). El beneficio de la SLP fue consistente en todos los subgrupos. La tasa de respuesta global (ORR) (es decir, el % de pacientes que lograron una respuesta parcial (PR) o mejor) fue de 86.6% en el grupo de isa + car + dex frente a 82.9% en el grupo de car + dex ($p=0.1930$). El 72.6% de los pacientes del grupo de isa + car + dex alcanzaron $\geq$ VGPR (respuesta parcial muy buena), en comparación con el 56.1% de los pacientes del grupo de car + dex ($p=0.0011$). El 39.7% de los pacientes del grupo de isa + car + dex lograron una respuesta completa (CR) frente al 27.6% de los pacientes del grupo de car + dex. La tasa de negatividad de la MRD (10^{-5}) en la población por intención de tratar fue de 29.6% (53/179) en el grupo de isa + car + dex frente al 13.0% (16/123) en el grupo de car + dex.

[0155] El 52.0% de los pacientes del grupo de isa + car + dex permanecieron en tratamiento frente al 30.9% de los pacientes del grupo de car + dex. Los principales motivos de interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (29.1% en el grupo de isa + car + dex frente al 39.8% en el grupo de car + dex) y los acontecimientos adversos (8.4% en el grupo de isa + car + dex frente al 13.8% en el grupo de car + dex). Se observaron acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAT) de grado ≥ 3 en 76.8% de los pacientes del grupo isa + car + dex frente a 67.2% de los pacientes del grupo car + dex. Los acontecimientos adversos graves surgidos durante del tratamiento (TE-SAE) y los TEAE mortales fueron similares en ambos grupos: 59.3% de los pacientes en el grupo de isa + car + dex experimentaron TE-SAE frente a 57.4% de los pacientes en el grupo de car + dex; y 3.4% de los pacientes en el grupo de isa + car + dex experimentaron TEAE mortales frente a 3.3% de los pacientes del grupo de car + dex. Se notificaron reacciones a la infusión en 45.8% (0.6% de grado 3-4) de los pacientes en el grupo de isa + car + dex y en 3.3% (0% de grado 3-4) de los pacientes en el grupo de car + dex. Se observaron infecciones respiratorias de grado ≥ 3 (agrupamiento) en 32.2% de los pacientes en el grupo de isa + car + dex frente a 23.8% en los pacientes en el grupo de car + dex. Se comunicó insuficiencia cardíaca de grado ≥ 3 (agrupamiento) en 4.0% de los pacientes en el grupo de isa + car + dex frente a 4.1% de los pacientes en el grupo de car + dex. Según los resultados de laboratorio, se notificó trombocitopenia de grado 3-4 en 29.9% de los pacientes en el grupo de isa + car + dex frente a 23.8% de los pacientes en el grupo de car + dex; se notificó neutropenia en 19.2% de los pacientes en el grupo de isa + car + dex frente a 7.4% de los pacientes en el grupo de car + dex.

[0156] La adición de isatuximab a carfilzomib + dexametasona proporcionó una mejora superior, estadísticamente significativa de la SLP con una mejora clínicamente significativa de la profundidad de la respuesta (es decir, la MRD) en comparación con el tratamiento de referencia de carfilzomib + dexametasona (es decir, sin isatuximab) en pacientes con mieloma múltiple recidivante. La adición de isatuximab a carfilzomib + dexametasona reducía significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en comparación con el tratamiento de referencia de carfilzomib + dexametasona (es decir, sin isatuximab). La combinación de isatuximab + carfilzomib + dexametasona era bien tolerada con una seguridad manejable y un perfil de beneficio-riesgo favorable. No se identificaron nuevas señales de seguridad en este estudio.

Ejemplo 1C: Resultados adicionales del estudio de fase III descrito en el ejemplo 1A

[0157] En este ejemplo se proporcionan más detalles relacionados con el ensayo clínico de fase III descrito en el ***ejemplo 1A*** y los resultados provisionales del ensayo.

[0158] Los pacientes con mieloma múltiple recidivante que cumplían los criterios de inclusión y exclusión descritos en el ejemplo 1A se asignaron aleatoriamente a los dos grupos del estudio de la siguiente manera: Por cada tres pacientes asignados aleatoriamente al grupo de IKd (isatuximab + carfilzomib + dexametasona), 2 se asignaron aleatoriamente al grupo de Kd (carfilzomib + dexametasona). Véase la ***tabla D*** anterior. Todos los pacientes habían recibido entre 1 y 3 líneas de tratamiento previas para el mieloma múltiple. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento previo con carfilzomib. Ninguno de los pacientes era refractario al tratamiento previo con anti-CD38. Los pacientes se estratificaron según las líneas de tratamiento previas (es decir, 1 línea previa frente a >1) y la puntuación del R-ISS (es decir, I o II frente a III frente a no clasificado) para garantizar una asignación equitativa de los subgrupos de participantes a cada grupo. (Se describen más detalles sobre el R-ISS en, Véase Palumbo A, *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):3863-9).

[0159] Los datos demográficos clave de los pacientes y las características iniciales se muestran en la ***Tabla G*** a continuación. Las características de los pacientes estaban equilibradas en ambos grupos. Para los análisis citogenéticos, la del17p se definió utilizando un punto de corte de 50%, y la t(4;14) y 4(14;16) se definieron utilizando un punto de corte de 30%. 3 pacientes en el grupo de IKd (1.7%) y 2 pacientes en el grupo de Kd (1.6%) recibieron > 3 líneas de tratamiento previas para el mieloma múltiple.

Tabla G: Datos demográficos de los pacientes y características iniciales

Población ITT	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Edad en años, mediana (intervalo)	65.0 (37-86)	63.0 (33-90)
Edad en años, por categoría, n (%)		
<65	88 (49.2)	66 (53.7)
65 - <75	74 (41.3)	47 (38.2)
≥ 75	17 (9.5)	10 (8.1)
CrCl <60 ml/min/1.73 m² (MDRD)*, n (%)	43 (26.1)	18 (16.2)
Estadio del ISS al inicio, n (%)		
Estadio I	89 (48.7)	71 (57.7)
Estadio II	63 (35.2)	31 (25.2)
Estadio III	26 (14.5)	20 (16.3)
Riesgo citogenético al inicio[†], %		
Alto	42 (23.5)	31 (25.2)
Estándar	114 (63.7)	78 (63.4)
Ausente	23 (12.8)	14 (11.4)
Líneas de tratamiento previas, mediana (intervalo)[†]	2 (1-4)	2 (1-4)
1, n (%)	79 (44.1)	55 (44.7)
2, n (%)	64 (35.8)	36 (29.3)
3, n (%)	33 (18.4)	30 (24.4)
Inhibidores del proteasoma previos	166 (92.7)	105 (85.4)
IMiD previos	136 (76.0)	100 (81.3)
Pacientes refractarios a, n (%)		
IMiD	78 (43.6)	58 (47.2)
Lenalidomida	57 (31.8)	42 (34.1)
PI	56 (31.3)	44 (35.8)
Último régimen	89 (49.7)	73 (59.3)

CrCl, aclaramiento de creatinina; d, dexametasona; IMiD, fármaco inmunomodulador; Isa, isatuximab; ITT, intención de tratar; K, carfilzomib; MDRD, modificación de la dieta en la enfermedad renal; ISS, sistema internacional de estadificación; PI, inhibidor del proteasoma.

[0160] El tratamiento continuó hasta que los pacientes demostraron enfermedad progresiva (EP), experimentaron toxicidades inaceptables o decidieron abandonar el estudio,

[0161] Los criterios de valoración primarios del estudio incluían la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente (IRC). Los criterios de valoración secundarios del estudio incluían la tasa de respuesta global (ORR), tasa de $\geq$ respuesta parcial muy buena (VGPR), negatividad de la enfermedad mínima residual (MRD); tasa de respuesta completa (CR) y supervivencia global (SG).

Resultados

[0162] En un seguimiento de 20.7 meses, la disposición de los pacientes fue la siguiente: De los 179 pacientes del grupo de IKd, fueron tratados 177. 84 (46.9%) pacientes en el grupo de IKd interrumpieron el tratamiento. 52 (29.1%) lo interrumpieron debido a la progresión de la enfermedad (EP); 15 (8.4%) lo interrumpieron debido a acontecimientos adversos (AA), y 6 (3.4%) lo interrumpieron por otros motivos. 93 (52%) pacientes del grupo de IKd siguieron con el tratamiento. De los 123 pacientes del grupo de Kd, fueron tratados 122. 84 (68.3%) pacientes en el grupo de Kd interrumpieron el tratamiento. 49 (39.8%) lo interrumpieron debido a la progresión de la enfermedad (EP); 17 (13.8%) lo interrumpieron debido a acontecimientos adversos (AA), y 4 (3.3%) lo interrumpieron por otros motivos. 38 (30.9%) pacientes en el grupo de Kd permanecieron en tratamiento. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de IKd permaneció en tratamiento en comparación con el grupo de Kd (es decir, ~37% de pacientes en el grupo de IKd interrumpieron el tratamiento debido a EP o AE, en comparación con ~54% en el grupo de Kd).

[0163] Un análisis intermedio de la SLP realizado por un comité de revisión independiente (IRC) indicó que la mediana de la SLP (mSLP) no se había alcanzado aún en el grupo de IKd, mientras que la mSLP en el grupo de Kd era de 19.15 meses (IC del 95%: 15.770 - NE). HR 0.531 (IC del 99%: 0.318-0.889), $p = 0.0007$. Los pacientes que recibieron IKd mostraron una mejora en la SLP, con una reducción de 47% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, en comparación con los pacientes en el grupo de Kd. Véase la **FIG. 3**. Se realizaron análisis de subgrupos para la SLP. Como se muestra en la **FIG. 4**, todos los subgrupos favorecieron IKd frente a Kd. Se observó un efecto consistente del tratamiento para IKd en todos los subgrupos analizados (p. ej., edad, función renal basal (eGFR), número de líneas de tratamiento previas, tratamiento previo con inhibidores del proteasoma en la última línea, tratamiento previo con fármacos inmunomoduladores en la última línea, estado citogenético de alto riesgo, estadio del ISS al entrar en el estudio y ser refractario a la lenalidomida).

[0164] Se observaron respuestas más profundas en los pacientes tratados con IKd en comparación con los tratados con Kd, en consonancia con la mejora de la SLP. La tasa de respuesta global (ORR) de los pacientes en el grupo de IKd era de 86%, mientras que la ORR de los pacientes

del grupo de Kd era de 82% ($p=0.19$, prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada; el nivel de significación unilateral es 0.025). El 72.6% de los pacientes en el grupo de IKd lograron una VGPR o mejor, en comparación con el 56.1% de los pacientes en el grupo de Kd ($p = 0.0011$). El 39.7% de los pacientes en el grupo de IKd lograron una CR, en comparación con el 27.6% de los pacientes en el grupo de Kd. Además, más pacientes en el grupo de IKd eran negativos para la MRD (es decir, "enfermedad mínima residual negativa" en un umbral de 10^{-5} , evaluado por secuenciación de nueva generación (NGS)) que en el grupo de Kd. Entre los pacientes por intención de tratar, 53/179 (29.6%) en el grupo de IKd eran negativos para la MRD, en comparación con 16/123 (13%) en el grupo de Kd. Entre los pacientes del estudio que lograron una VGPR o mejor, 53/128 (41.4%) en el grupo de IKd eran negativos para la MRD, en comparación con 16/70 (22.9%) en el grupo de Kd.

[0165] El tratamiento con IKd dio como resultado un notable retraso en el tiempo hasta el siguiente tratamiento, en comparación con el tratamiento con Kd, lo que está de acuerdo con la mejora de la SLP. Véase la **FIG. 5** y la **Tabla H**.

Tabla H. Tiempo hasta el siguiente tratamiento.

Población ITT	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Estimaciones de Kaplan-Meier de TNT en meses		
Mediana (IC del 95%)	NR	NR
Pacientes con tratamiento adicional antimieloma, n (%)	47 (26.3)	53 (43.1)
Tratamientos principales, n (%)		
Agentes alquilantes	26 (55.3)	21 (39.6)
Inhibidores del proteasoma	16 (34.0)	11 (20.8)
Bortezomib	11 (23.4)	9 (17.0)
Carfilzomib	2 (4.3)	1 (1.9)
Ixazomib	6 (12.8)	1 (1.9)
Inmunomoduladores	39 (83.0)	42 (79.2)
Lenalidomida	19 (40.4)	23 (43.4)
Pomalidomida	24 (51.1)	21 (39.6)
Talidomida	5 (10.6)	4 (7.5)
Anticuerpos monoclonales	11 (23.4)	29 (54.7)
Daratumumab	10 (21.3)	25 (47.2)
Trasplante adicional	6 (12.8)	5 (9.4)

[0166] A los 20.73 meses de seguimiento, los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros en el momento del análisis.

[0167] La exposición a los tratamientos del estudio en cada grupo de tratamiento se muestra en la **Tabla I**. La alta intensidad relativa de la dosis tanto de isatuximab como de carfilzomib en el grupo de IKd demuestra la viabilidad de la combinación.

Tabla I: Exposición a los tratamientos del estudio.

Seguridad poblacional	Isa-Kd (n=177)	Kd (n=122)
Mediana de la duración del tratamiento, semanas (intervalo)	80 (1-111)	61.4 (1-114)
Intensidad relativa de la dosis, mediana (intervalo)		
Isatuximab	94.27 (66.7-108.2)	-
Carfilzomib	91.18 (18.2-108.7)	91.35 (41.8-108.6)
Dexametasona	84.78 (24.5-101.1)	88.37 (27.4-101.6)
Número total de ciclos	2813	1663
Ciclo retrasado, n (%)	304 (10.8)	160 (9.6)
Entre 4 y 7 días	176 (6.3)	96 (5.8)
Más de 7 días	128 (4.6)	64 (3.8)

[0168] Más pacientes en el grupo de IKd experimentaron acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE) de grado ≥ 3 que en el grupo de Kd (76.8% en IKd frente a 67.2% en Kd). La adición de isatuximab a carfilzomib a carfilzomib + dexametasona no aumentó la mortalidad, los TEAE graves o los acontecimientos que conducían a la interrupción del tratamiento. IKd tiene un perfil de seguridad manejable sin nuevas señales de seguridad. Las reacciones a la infusión (IR) se produjeron principalmente durante la primera infusión y fueron en su mayoría de grado 1 o 2.

Conclusiones

[0169] La adición de Isatuximab a Kd dio como resultado una mejora estadísticamente significativa de la SLP con un HR de 0.531, que corresponde a una reducción de 47% del riesgo de progresión o muerte. IKd mostró un beneficio consistente a través de múltiples subgrupos, incluyendo aquellos difíciles de tratar con alta necesidad médica insatisfecha (ancianos, citogenético de alto riesgo, insuficiencia renal). IKd mostró una profunda profundidad de respuesta en comparación con Kd, con una tasa de negatividad de MRD de 30% frente a 13% en la población ITT. IKd demostró un

perfil de seguridad manejable y una relación riesgo/beneficio favorable en pacientes con MM recidivante.

Ejemplo 1D: Profundidad de respuesta y cinética de respuesta de isatuximab más carfilzomib y dexametasona en el mieloma múltiple recidivante

Introducción

[0170] El alcanzar el estado de enfermedad mínima residual negativa (MRD-) en el mieloma múltiple (MM) se asocia a una mejora de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la supervivencia global (SG). Isatuximab (Isa) es un anticuerpo monoclonal IgG kappa anti-CD38 aprobado. Se analizaron la profundidad de respuesta, incluyendo la MRD-, los resultados a largo plazo y la cinética de la respuesta tumoral en el estudio descrito en el ejemplo 1A. También se realizó la medición por espectrometría de masas de la proteína M en suero para superar la interferencia con Isa en el ensayo de inmunofijación estándar.

Métodos

[0171] El ejemplo 1A describe un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto y multicéntrico que investigaba Isa más carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) frente a Kd en pacientes con MM recidivante que recibieron 1-3 líneas de tratamiento. El criterio de valoración primario de la SLP y los criterios de valoración secundarios de la tasa de respuesta global (ORR), tasa de respuesta parcial muy buena o mejor ($\geq$ VGPR) y tasa de respuesta completa (CR) fueron determinados por un comité de respuesta independiente (IRC) basado en los datos centrales para la proteína M, la revisión de imágenes centrales y la médula ósea local para la infiltración de células plasmáticas según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) (véase, p. ej., en Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 20: 1467-1473). La MRD (es decir, la enfermedad mínima residual) se evaluó en los aspirados de médula ósea de los pacientes que alcanzaron $\geq$ VGPR por secuenciación de nueva generación a un nivel de sensibilidad de 10^{-5} . Se realizó un análisis de espectrometría de masas para medir la proteína M en suero sin interferencia de Isa. Los cocientes de riesgos y el correspondiente intervalo de confianza se estimaron mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los criterios de valoración secundarios se compararon entre los grupos de tratamiento usando la prueba de Cochran Mantel Haenszel. Todos los pacientes aleatorizados que no alcanzaron MRD- o sin evaluación de MRD se analizaron como MRD+.

Resultados

[0172] Como se discute en el Ejemplo 1A, se aleatorizaron 302 pacientes (179 en Isa-Kd, 123 en Kd). En una mediana de seguimiento de 20.7 meses, se observaron respuestas más profundas en los

pacientes que recibieron Isa-Kd que en los que recibieron Kd. El 72.6% de los pacientes en el grupo de Isa-Kd alcanzó $\geq$ VGPR frente al 56.1% de los pacientes en el grupo de Kd (p nominal=0.011). El 39.7% de los pacientes en el grupo de Isa-kd lograron $\geq$ CR frente al 27.6% de los pacientes en el grupo de Kd. La MRD- se produjo en 53/179 (30%) de los pacientes del grupo de Isa-kd frente a 16/123 (13%) de los pacientes en el grupo de Kd (p nominal=0.0004). (Véanse también, p. ej., los ejemplos 1B y 1C). El 20.1% (36/179) de los pacientes en el grupo de Isa-Kd lograron tanto la CR como la MRD-, en comparación con el 10.6% (13/123) de los pacientes en el grupo de Kd. La supervivencia libre de progresión (SLP) según el estado de la MRD en ambos grupos de tratamiento (es decir, Isa-Kd frente a Kd) se muestra en la **FIG. 6**. El cociente de riesgos (HR) favorece a Isa-Kd, más que a Kd, tanto en los pacientes con MRD- (HR 0.578; IC del 95%: 0.052-6.405) como en los pacientes con MRD+ (HR 0.670; IC del 95%: 0.452-0.993). Los pacientes con MRD- tenían una SLP más larga que los pacientes con MRD+. Dentro del grupo de Isa-Kd, el estado negativo de MRD pudo obtenerse en pacientes con insuficiencia renal, es decir, con una eGFR <60 ml/min/1.73 m², (26.5% MRD- frente a 25.9% MRD+); con estadio III del ISS en el momento del diagnóstico (32.1% MRD- frente a 27.8% MRD+); con t(4;14) [13.2% MRD- frente a 11.9% MRD+], con ganancia(1q21) [45.3% MRD- frente a 40.5% MRD+]; en los muy pretratados ≥ 3 líneas previas (22.6% MRD- frente a 19.0% MRD+) o refractarios a lenalidomida en el último régimen (18.9% MRD- frente a 20.6% MRD+). Dentro del grupo de Isa-Kd, el estado negativo de MRD se alcanzó con menor frecuencia en pacientes refractarios a un inhibidor del proteasoma (PI) [18.9% MRD- frente a 36.5% MRD+] o con del(17p), [3.8% MRD- frente a 12.7% MRD+].

[0173] Se exploró la interferencia de isatuximab con la proteína M: se analizaron por espectrometría de masas las muestras de 27 pacientes con casi CR (sólo inmunofijación (IF) en suero positiva para IgG kappa) o CR potencial (proteína M restante en suero ≤ 0.5 g/dl con IF positiva para IgG kappa) en el grupo de Isa-Kd. Entre ellas, 11 pacientes con casi CR o potencial CR tenían documentados $<5\%$ de células plasmáticas en la médula ósea y eran negativos por espectrometría de masas (nivel de proteína M residual de mieloma por debajo del límite de cuantificación (LOQ) de la inmunofijación del laboratorio central). Además, de los 11 pacientes con casi CR o potencial CR, 7 también eran MRD-. Estos resultados apoyan que tanto la tasa de CR actual como la tasa de CR MRD- están subestimadas (tasa de CR potencial ajustada del 45.8%; tasa de CR MRD- potencial ajustada de 24%).

[0174] Las respuestas al tratamiento se produjeron rápidamente en ambos grupos. La mediana de tiempo en los pacientes que responden a la primera respuesta era de 32.0 (28-259) días en el grupo de Isa-Kd frente a 33.0 (27-251) días en el grupo de Kd. La mediana de tiempo en los pacientes que responden a la mejor respuesta era de 120.0 (29-568) días en el grupo de Isa-Kd frente a 104.5 (29-507) días en el grupo Kd. La mediana de tiempo en los pacientes que responden hasta la primera CR era de 184.0 (30-568) días en el grupo de Isa-Kd frente a 229.5 (58-507) días en el grupo de Kd. La

mediana de tiempo en los pacientes que responden a la primera $\geq$ VGPR era de 88.0 (28-432) días en el grupo de Isa-Kd frente a 90.0 (29-491) días en el grupo de Kd. Además de la mayor profundidad de respuesta, la calidad de vida medida por la puntuación del estado de salud global por el Cuestionario de Calidad de Vida-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) se mantuvo en los pacientes tratados con Isa-Kd según los análisis descriptivos.

Conclusiones

[0175] Hubo una mejora clínicamente significativa en la profundidad de respuesta en los pacientes tratados con Isa-Kd frente a los pacientes tratados con Kd. La tasa de CR de 39.7% en el grupo de Isa-Kd del estudio era subestimada debido a las interferencias. Los resultados de la espectrometría de masas sugieren que pudieron alcanzar la CR aproximadamente la mitad de los pacientes con 1 a 3 líneas previas tratados con Isa-Kd. Más pacientes en el grupo de Isa-Kd que en el grupo de Kd alcanzaron la negatividad de la MRD (30% frente a 13%), y al menos el doble de pacientes en el grupo de Isa Kd alcanzaron la CR MRD- que en el grupo de Kd (20.1% frente a 10.6%; ajustado 24% frente a 10.6%, respectivamente). Alcanzar la negatividad de la MRD se asociaba con una mayor SLP en ambos grupos.

Ejemplo 1E: Resultados adicionales del estudio de fase III descrito en el ejemplo 1A

[0176] Los pacientes elegibles tenían mieloma múltiple recidivante y/o refractario con una a tres líneas de tratamiento previas y evidencia medible de enfermedad (proteína M en suero ≥ 0.5 g/dl y/o proteína M en orina ≥ 200 mg/24 horas). Los pacientes se excluyeron si tenían mieloma múltiple refractario primario, según los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG) (véase, p. ej., en Kumar et al. (2016) "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma." *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) "International uniform response criteria for multiple myeloma". *Leukemia.* 20: 1467-1473), enfermedad medible únicamente por cadenas ligeras libres en suero, o estado funcional según el Grupo de Oncología Cooperativa del Este >2 . Se excluyeron los pacientes si habían recibido tratamiento antimieloma en los 14 días anteriores a la aleatorización, tratamiento previo con carfilzomib, eran refractarios al tratamiento con anticuerpos anti-CD38 o tenían una contraindicación a la dexametasona. También se excluyeron los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) según la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal <15 ml/min/1.73 m² o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<40\%$. Se incluyeron pacientes con comorbilidades pulmonares previas, incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente como se ha comentado anteriormente, y la aleatorización se estratificó como se ha comentado anteriormente. Los pacientes de cada grupo se trataron como se indica en la **Tabla D.** .

Criterios de valoración de la eficacia y evaluaciones

[0177] El criterio de valoración principal de la eficacia era la supervivencia sin progresión, según un comité de respuesta independiente (IRC) con ocultación. El IRC revisó las evaluaciones de la enfermedad para la respuesta y la progresión (evaluación radiológica central, cuantificación de la proteína M en el laboratorio central y aspiración local de la médula ósea para la infiltración de células plasmáticas cuando fuera necesario). Los criterios de valoración secundarios clave de la eficacia incluyeron la tasa de respuesta global según los criterios de respuesta del IMWG, la tasa de respuesta parcial muy buena (VGPR) o mejor, la tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual (MRD), la tasa de respuesta completa (CR) y la supervivencia global.

[0178] La MRD se evaluó por secuenciación de nueva generación con una sensibilidad mínima de 1 de cada 10^5 células nucleadas en pacientes que alcanzaban $\geq$ VGPR. La citogenética se evaluó mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) durante el cribado por un laboratorio central, con un punto de corte de 50% para del(17p) y 30% para t(4;14), t(14;16) y ganancia(1q21). El estado citogenético de alto riesgo se definió como la presencia de del(17p), t(4;14) o t(14;16).

[0179] Las evaluaciones de eficacia se completaron el día 1 de cada ciclo y cuando se suspendió el tratamiento. Las evaluaciones de seguridad incluyeron el registro de los acontecimientos adversos, parámetros de laboratorio (ambos calificados según los Criterios comunes de terminología del Centro Nacional de Información del Cáncer (NCIC-CTC) versión 4.03), constantes vitales, electrocardiogramas y estado funcional por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este. Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar y se resumieron según el tratamiento asignado aleatoriamente. Los análisis de seguridad y el alcance del tratamiento del estudio se evaluaron y resumieron según el tratamiento real recibido dentro de la población de seguridad.

Pacientes y tratamiento

[0180] Las características demográficas y clínicas estaban bien equilibradas al inicio del estudio (**Tabla J**). La mediana de edad era de 64 años (intervalo, 33-90). La mediana del número de líneas previas era 2 (intervalo, 1-4) y era similar entre los grupos, ya que 44%, 33% y 23% habían recibido 1, 2 y ≥ 3 líneas previas, respectivamente. Un paciente (grupo de isatuximab) y dos pacientes (grupo de control) habían recibido cuatro líneas previas. En general, 45% de los pacientes eran refractarios a los fármacos inmunomoduladores, incluyendo 32.8% refractarios a la lenalidomida. En el grupo de isatuximab, 23.5% de los pacientes tenía citogenética de alto riesgo, similar a la del grupo de control (25.2%). Al inicio del estudio, el 26.1% de los pacientes tenían insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) en el grupo de isatuximab frente al 16.2% en el grupo de control.

Tabla J. Características demográficas, de enfermedad al inicio y clínicas en la población aleatorizada.

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Edad (años)		
Mediana (intervalo)	65.0 (37-86)	63.0 (33-90)
Grupo de edad (años) [n (%)]		
<65	88 (49.2)	66 (53.7)
≥65 a <75	74 (41.3)	47 (38.2)
≥75	17 (9.5)	10 (8.1)
Sexo [n(%)]		
Mujer	78 (43.6)	55 (44.7)
Hombre	101 (56.4)	68 (55.3)
Raza [n(%)]		
Blanco	131 (73.2)	83 (67.5)
Negro o afroamericano	5 (2.8)	4 (3.3)
Asiático	26 (14.5)	24 (19.5)
Otros/no comunicados	17 (9.5)	12 (9.8)
eGFR (MDRD)*, [n (%)]		
<60 ml/min/1.73 m ²	43 (26.1)	18 (16.2)
≥60 ml/min/1.73 m ²	122 (73.9)	93 (83.8)
Estado funcional por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este [n(%)]		
0	95 (53.1)	73 (59.3)
1	73 (40.8)	45 (36.6)
2	10 (5.6)	5 (4.1)
3	1 (0.6)	0
Subtipo de mieloma múltiple al inicio del estudio [n(%)]		
Número	179	123
Inmunoglobulina G	126 (70.4)	85 (69.1)
Inmunoglobulina A	38 (21.2)	30 (24.4)
Inmunoglobulina D	4 (2.2)	1 (0.8)
Sólo cadena ligera kappa (orina)	5 (2.8)	4 (3.3)
Sólo cadena ligera Lambda (orina)	6 (3.4)	3 (2.4)

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Beta 2-microglobulina (mg/l), [n(%)]		
<3.5	103 (57.5)	79 (64.2)
≥3.5 a <5.5	50 (27.9)	24 (19.5)
≥5.5	26 (14.5)	20 (16.3)
LDH sérica (UI/L) [n(%)]		
≤ULN	132 (75.0)	105 (86.1)
>ULN	44 (25.0)	17 (13.9)
Tiempo desde el diagnóstico inicial de MM hasta la aleatorización (años)		
Mediana (intervalo)	3.23 (0.4-17.9)	3.33 (0.2-21.3)
Estadio del Sistema Internacional de Estadificación al entrar en el estudio [n(%)]		
Estadio I	89 (49.7)	71 (57.7)
Estadio II	63 (35.2)	31 (25.2)
Estadio III	26 (14.5)	20 (16.3)
Desconocido	1 (0.6)	1 (0.8)
Riesgo citogenético según la definición del Sistema Internacional de Estadificación Revisado		
Riesgo alto de AC†	42 (23.5)	31 (25.2)
Riesgo estándar de AC	114 (63.7)	78 (63.4)
Desconocido o ausente	23 (12.8)	14 (11.4)
Número de líneas previas		
Mediana (intervalo)	2 (1-4)	2 (1-4)
Trasplante autólogo [n(%)]	116 (64.8)	69 (56.1)
Principales terapias antimieloma por clase y agente [n(%)]		
Agentes alquilantes	169 (94.4)	101 (82.1)
Inhibidores del proteasoma	166 (92.7)	105 (85.4)
Inmunomoduladores	136 (76.0)	100 (81.3)
Lenalidomida	72 (40.2)	59 (48.0)
Corticosteroides	179 (100)	123 (100)
Anticuerpos monoclonales	5 (2.8)	1 (0.8)
Daratumumab	1 (0.6)	0

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Refractario a IMiD [n (%)]	78 (43.6)	58 (47.2)
Refractario a lenalidomida	57 (31.8)	42 (34.1)
Refractario a PI [n (%)]	56 (31.3)	44 (35.8)
Refractario a IMiD y PI [n (%)]	35 (19.6)	27 (22.0)
Refractario al último régimen [n (%)]	89 (49.7)	73 (59.3)

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; **IMiD:** fármaco de imida inmunomodulador; **Isa-Kd:** isatuximab-carfilzomib-dexametasona; **Kd:** carfilzomib-dexametasona; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **MDRD:** modificación de la dieta en la enfermedad renal; **PI,** inhibidor del proteasoma; **ULN:** límite superior de la normalidad.

***Incidencia calculada sobre los pacientes con la raza comunicada en el cuaderno de recogida de datos: 165 pacientes en el grupo Isa-Kd, 111 pacientes en el grupo Kd;**

†El estado citogenético de alto riesgo se define como la presencia de del(17p) y/o translocación t(4;14) y/o translocación t(14;16). La anomalía cromosómica (AC) se consideró positiva si estaba presente en al menos 30% de las células plasmáticas analizadas, excepto para del(17p) donde el umbral es de al menos 50%.

[0181] En el momento del análisis, la mediana de la duración del tratamiento era de 80.0 semanas (intervalo, 1-111) en el grupo de isatuximab y de 61.4 semanas (intervalo 1-114) en el grupo de control. La mediana de la intensidad de la dosis relativa de carfilzomib y dexametasona era similar en ambos grupos (91.2% y 84.8% para el grupo de isatuximab frente a 91.4% y 88.4% para el grupo de control, respectivamente). La mediana de la intensidad de la dosis relativa de isatuximab era de 94.3%. Menos pacientes (46.9% frente a 68.3%) interrumpieron el tratamiento en el grupo de isatuximab frente al grupo de control.

Eficacia

[0182] En una mediana de seguimiento de 20.7 meses, la adición de isatuximab a carfilzomib-dexametasona demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión con un cociente de riesgo de 0.531 (IC del 99%, 0.318-0.889, valor P unilateral=0.0007), que corresponde a una reducción de 46.9% del riesgo de progresión o muerte. La mediana de la supervivencia libre de progresión de 19.15 meses (IC del 95%, 15.770-no alcanzada) en el Kd era coherente con la hipótesis del protocolo de 19 meses. La mediana de la SLP no se alcanzó en el grupo de IKd. A los dos años, la probabilidad de supervivencia libre de progresión era de 68.9% (grupo de IKd) frente a 45.7% (grupo de Kd).

[0183] En la población por intención de tratar, la tasa de respuesta global era de 86.6% (grupo de IKd) frente a 82.9% (grupo de Kd), valor P unilateral=0.1930. La diferencia entre los grupos no era estadísticamente significativa, por lo que los valores P de los criterios de valoración secundarios

subsiguientes se proporcionan sólo con fines descriptivos. La tasa de VGPR o mejor era de 72.6% (grupo de IKd) frente a 56.1% (grupo de Kd) ($P=0.0011$). La tasa de CR era de 39.7% (grupo de IKd) frente a 27.6% (grupo de Kd). La tasa de negatividad de la MRD aumentó a más del doble en la población por intención de tratar al añadir isatuximab a carfilzomib-dexametasona: 29.6% (grupo de IKd) frente a 13.0% (grupo de Kd) ($P=0.0004$) (**Tabla K**). La proporción de pacientes que alcanzaron tanto la CR como la respuesta negativa a la MRD fue de 20.1% (grupo de IKd) y de 10.6% (grupo de Kd). Aunque la supervivencia global no estaba madura en el análisis intermedio, el 17.3% y 20.3% de los pacientes murieron en los grupos de isatuximab y de control, respectivamente.

Tabla K. Resumen de las respuestas en la población por intención de tratar (ITT).

	Isa-Kd (n=179)	Kd (n=123)
Mejor respuesta global [n (%)]		
Respuesta completa estricta	0	0
Respuesta completa	71 (39.7)	34 (27.6)
Muy buena respuesta parcial	59 (33.0)	35 (28.5)
Respuesta bioquímica completa pero con ausencia de médula ósea†	6 (3.4)	7 (5.7)
Respuesta casi completa‡	36 (20.1)	13 (10.6)
Respuesta parcial	25 (14.0)	33 (26.8)
Respuesta mínima	4 (2.2)	5 (4.1)
Enfermedad estable	13 (7.3)	6 (4.9)
Enfermedad no progresiva	1 (0.6)	1 (0.8)
Enfermedad progresiva	2 (1.1)	3 (2.4)
Enfermedad progresiva no confirmada	0	1 (0.8)
No evaluable/No evaluado	4 (2.2)	5 (4.1)
Respuesta global		
Pacientes que responden (respuesta completa estricta, respuesta completa, respuesta parcial muy buena o respuesta parcial)	155 (86.6)	102 (82.9)
Intervalo de confianza del 95%§	0.8071 a 0.9122	0.7509 a 0.8911
Prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel Valor Pl		
frente a Kd	0.1930	
Respuesta parcial muy buena o mejor	130 (72.6)	69 (56.1)

Intervalo de confianza del 95%	0.6547 a 0.7901	0.4687 a 0.6503
Prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel Valor P		
frente a Kd	0.0011	
Tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual¶	53 (29.6)	16 (13.0)
Intervalo de confianza del 95%	0.2303 a 0.3688	0.0762 a 0.2026
Prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel Valor P		
frente a Kd	0.0004	
Tasa de respuesta completa (respuesta completa estricta o respuesta completa)	71 (39.7)	34 (27.6)
Intervalo de confianza del 95%	0.3244 a 0.4723	0.1996 a 0.3643
Negatividad de la enfermedad mínima residual y respuesta completa (respuesta completa estricta o respuesta completa)	36 (20.1)	13 (10.6)
Intervalo de confianza del 95%	0.1450 a 0.2674	0.0575 a 0.1740

Isa-Kd: isatuximab-carfilzomib-dexametasona; Kd: carfilzomib-dexametasona.

† **Dos proteínas M negativas consecutivas e inmunofijación negativa con falta en médula ósea**

‡ **Se cumplieron todos los criterios para una respuesta completa, excepto que la inmunofijación siguió siendo positiva.**

§ **Estimado con el método de Clopper-Pearson.**

|| **Estratificado en factores de aleatorización según la tecnología de respuesta interactiva. El nivel de significación unilateral es de 0.025.**

La respuesta bioquímica completa y la respuesta casi completa se evaluaron sólo para los pacientes con respuesta parcial muy buena confirmada como mejor respuesta global. Los criterios de confirmación no se aplicaron a la subcategoría de respuesta casi completa.

¶ **Para fines de análisis, se considerará que los sujetos en la población por intención de tratar pero sin evaluación de la enfermedad mínima residual tienen enfermedad mínima residual positiva.**

[0184] En los análisis de subgrupos preespecificados, se produjo un beneficio clínico a favor de isatuximab con carfilzomib-dexametasona en casi todos los grupos (**FIG. 7**). La mediana de la supervivencia libre de progresión en los pacientes con insuficiencia renal no se alcanzó en el grupo de IKd frente a 13.41 meses (IC del 95%, 4.830-no alcanzada) en el grupo de Kd, con un cociente de riesgo de 0.273 [IC del 95%, 0.113-0.660]. La respuesta renal completa (mejora de la eGFR <50 ml/min/1.73 m² al inicio a ≥60 ml/min/1.73 m²) se produjo en 52% (grupo de IKd) frente a 30.8% (grupo de Kd) y fue duradera en 32.0% (grupo de IKd) frente a 7.7% (grupo de Kd) de los pacientes, respectivamente. Se observó un beneficio en la supervivencia libre de progresión a favor de

isatuximab con carfilzomib-dexametasona en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), incluyendo un cociente de riesgos de 0.244 (IC del 95%, 0.060-1.000) para los ≥ 75 años de edad.

[0185] La mediana de tiempo hasta la primera respuesta en los pacientes que responden era similar en ambos grupos: 32 días (grupo de IKd) y 33 días (grupo de Kd); la duración de la respuesta fue mayor en el grupo de IKd, con un cociente de riesgos de 0.425 (IC del 95%: 0.269 a 0.672). Isatuximab más carfilzomib-dexametasona retrasó el tiempo hasta el siguiente tratamiento (cociente de riesgos instantáneos, 0.566; IC del 95%, 0.380-0.841). El 26.3% de los pacientes (grupo de IKd) recibió al menos un tratamiento adicional antimieloma frente al 43.1% (grupo de Kd), y de los que recibieron tratamiento posterior, el 21.3% y 47.2% recibieron daratumumab, respectivamente. La calidad de vida relacionada con la salud, medida por la puntuación del estado de salud global QLQ-C30, se mantuvo con isatuximab más carfilzomib-dexametasona.

Discusión

[0186] Los resultados de este estudio aleatorizado de fase 3 demostraron que la adición de isatuximab a carfilzomib-dexametasona se asociaba con un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple recidivante frente a carfilzomib-dexametasona solo. El riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte fue 47% menor en el grupo de isatuximab, indicado por el cociente de riesgos muy bajo (0.531 [IC del 99%: 0.318-0.889]). La mediana de la supervivencia libre de progresión de 19.15 meses en el grupo de control era coherente con la hipótesis del protocolo (19 meses) y con un ensayo previo de fase 3 que evaluaba la eficacia de carfilzomib más dexametasona frente a bortezomib más dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario después de una a tres líneas previas. Los presentes resultados indican que la superioridad del grupo de IKd no estaba relacionada con un grupo de control de bajo rendimiento (es decir, el grupo de Kd).

[0187] Se observó un beneficio en la supervivencia libre de progresión en casi todos los subgrupos en el grupo de IKd, incluidos los de alto riesgo citogenético, estadio III del Sistema Internacional de Estadificación al inicio del estudio, pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con ≥ 1 línea de tratamiento previa, exposición previa a un fármaco inmunomodulador, exposición previa a un inhibidor del proteasoma y exposición previa tanto a un fármaco inmunomodulador como a un inhibidor del proteasoma. Es importante destacar que el riesgo citogenético se evaluó de forma centralizada para todos los pacientes utilizando puntos de corte aceptados internacionalmente para la positividad de FISH y fue concluyente para 88% de los pacientes en general.

[0188] La profundidad y la calidad de la respuesta fueron mejores en el grupo de IKd frente al grupo de Kd, con tasas más altas de VGPR, CR, negatividad de la MRD y CR con negatividad de la MRD. Específicamente, las tasas de negatividad de la MRD y CR con negatividad de la MRD en el

grupo de IKd eran muy elevadas teniendo en cuenta que estos pacientes tenían una mediana de dos líneas previas. Además, es probable que la tasa de CR con negatividad de la MRD esté subestimada porque la CR se evaluó sin utilizar un ensayo de interferencia (véase, p. ej., el ejemplo 1D).

[0189] En este estudio realizado en pacientes con mieloma múltiple recidivante, la adición de isatuximab a carfilzomib-dexametasona dio como resultado una supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada en comparación con carfilzomib-dexametasona solo. La profundidad y la calidad de la respuesta fueron mejores en el grupo de isatuximab, incluyendo una alta CR con tasa de negatividad de la MRD, que es un factor de pronóstico para una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. El perfil de seguridad era manejable y esperado, sin aumento de los acontecimientos cardiovasculares. Considerados juntos, estos resultados demuestran que isatuximab más carfilzomib-dexametasona representa un potencial nuevo tratamiento de referencia para los pacientes con mieloma múltiple recidivante.

[0190] Cada realización descrita en el presente documento puede combinarse con cualquier otra realización o realizaciones, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica o realización indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características o realización o realizaciones indicadas como preferidas o ventajosas, a menos que se indique claramente lo contrario.

[0191] Todas las referencias citadas en esta solicitud se incorporan expresamente por referencia en el presente documento.