

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7673

Isatuximab: mecanismo de acción y evidencia clínica

Isatuximab: Action mechanism and clinical evidence.

Marco Alejandro Jiménez-Ochoa,¹ Diego Alberto Lozano-Jaramillo²

Resumen

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la glicoproteína CD38 expresada en las células del mieloma múltiple. La activación del receptor CD38 lleva a la generación de adenosina, un inmunosupresor que favorece la proliferación neoplásica. Los mecanismos de acción principales de isatuximab incluyen: inhibición enzimática, citotoxicidad indirecta, citotoxicidad directa e inmunomodulación. Las principales diferencias farmacológicas con daratumumab son la unión a un epítipo distinto y la internalización inducida del receptor CD38. Al momento, dos estudios clínicos con distribución al azar fase 3 han demostrado su efectividad en el tratamiento del mieloma múltiple recaído o resistente (R/R). El estudio ICARIA comparó isatuximab-pomalidomida-dexametasona (Isa-Pd) con pomalidomida-dexametasona (Pd). La mediana de supervivencia libre de progresión fue superior con Isa-Pd con 11.5 meses (IC95% 8.9-13.9) vs Pd con 6.5 meses (IC95% 4.5-8.3). El 60% de los pacientes con Isa-Pd alcanzaron una respuesta parcial, en comparación con un 35% en el grupo Pd. En el estudio IKEMA se compararon las combinaciones isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) vs carfilzomib-dexametasona (Kd). La supervivencia libre de progresión a dos años fue superior con Isa-Kd (68.9 vs 45.7%). El 87% de los pacientes que recibieron Isa-Kd alcanzaron algún grado de respuesta. Las reacciones de infusión fueron los efectos adversos más frecuentes en ambos estudios. Actualmente se está llevando a cabo el estudio IMROZ en el que se prescribe isatuximab en el mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Las combinaciones Isa-Pd e Isa-Kd están aprobadas y recomendadas para su administración en mieloma múltiple recaído o resistente.

PALABRAS CLAVE: Isatuximab; anticuerpo monoclonal; mieloma múltiple.

Abstract

Isatuximab is a monoclonal IgG1 antibody that binds to the glycoprotein CD38 expressed in multiple myeloma cells. The activation of the CD38 receptor leads to generation of adenosin, an immunosuppressor that favors neoplastic proliferation. The main mechanisms of action include enzymatic inhibition, indirect cytotoxicity, direct cytotoxicity, and immunomodulatory effects. The main differences with daratumumab are the binding to another epitope and the internalization of the CD38 receptor. As it is today, two randomized phase 3 clinical studies have demonstrated efficacy of isatuximab in the treatment of multiple myeloma relapsed or refractory (R/R). The ICARIA study compared isatuximab-pomalidomide-dexamethasone (Isa-Pd) vs pomalidomide-dexamethasone (Pd). The mean progression free survival was superior for the Isa-Pd group with 11.5 months (IC95% 8.9-13.9) vs Pd with 6.5 months (IC95% 4.5-8.3). Sixty percent of the patients with Isa-Pd reached a partial response, compared with 35% in the Pd group. The IKEMA study compared the combinations isatuximab-carfilzomib-dexamethasone (Isa-Kd) vs carfilzomib-dexamethasone (Kd). The progression free survival at two years was superior with Isa-Kd (68.9% vs 45.7%). Eighty-seven percent with Isa-Kd reached a response regardless of the grade. Infusion-related reactions were the most common adverse events in both studies. The use of isatuximab in patients with multiple myeloma of recent diagnosis is being tested in the IMROZ study. The combinations Isa-Pd and Isa-Kd are approved and recommend for use in multiple myeloma relapsed or refractory.

KEYWORDS: Isatuximab; Monoclonal antibody; Multiple myeloma.

¹ Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

² Servicio de Hematología, Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar núm. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: abril 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia

Marco Alejandro Jiménez Ochoa
mark2145@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Jiménez-Ochoa MA, Lozano-Jaramillo DA. Isatuximab: mecanismo de acción y evidencia clínica. Hematol Méx 2022; 23 (1): 70-78.

ANTECEDENTES

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la glicoproteína CD38 expresada en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple y otras células hematopoyéticas o no. En marzo de 2020 la presentación intravenosa fue aprobada en Estados Unidos para el tratamiento del mieloma múltiple, en conjunto con pomalidomida y dexametasona, en los pacientes que hayan recibido más de 2 tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.¹ El otro anticuerpo monoclonal anti-CD38 aprobado, autorizado, que ha demostrado efectividad a través de ensayos clínicos fase I, II y III es el daratumumab, que ya está en comercialización con uso rutinario desde 2015.^{2,3}

BIOLOGÍA DEL RECEPTOR CD38

El receptor CD38 está altamente expresado no solo en las células plasmáticas, sino también en otros tejidos linfoides y mieloides, así como en células rojas y plaquetas, se sabe que tiene ubiquidad en las células inmunitarias. Del mismo modo, se expresa en neoplasias hematológicas, como el mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica, así como en tejidos no hematopoyéticos, como tejido prostático, islotes pancreáticos, células dendríticas, neuronas, túbulos renales y células corneales. Su cantidad es más alta en las células plasmáticas siguiendo con los linfocitos NK y finalmente en concentraciones más bajas en las células B y T.⁴

Esta glicoproteína de la familia de las ectoenzimas tiene dos funciones principales: una como receptor, siendo su ligando CD31 que actúa como molécula de adhesión, la otra función es como ectoenzima generando compuestos de ADP y adenosina. Ambas funciones convergen en la señalización intracitoplasmática con movilización de calcio promoviendo la activación, proliferación y diferenciación celular.⁵ La vía

final de la actividad enzimática del CD38 es la generación de adenosina que recientemente se describió como un potente inmunosupresor que favorece la proliferación neoplásica al disminuir la presentación antigénica y la activación linfocitaria, aumentando la actividad osteoclástica y disminuyendo las funciones de los osteoblastos.⁶

INTERACCIÓN DEL ISATUXIMAB CON EL RECEPTOR

El isatuximab se une específicamente a un epítipo discontinuo sobre CD38 que incluye aminoácidos opuestos al sitio catalítico del receptor, este epítipo es diferente al daratumumab, ya que el primero es de 23 aminoácidos y el segundo de 27, en regiones distintas del receptor humano. Las diferencias el sitio de unión física del isatuximab y el daratumumab podrían contribuir a que los mecanismos de acción entre ambos fármacos sean heterogéneos.⁷ Recientemente se compararon los sitios de unión de ambos anticuerpos monoclonales y, aunque los epítopos no comparten la misma localización en el receptor CD38 humano, el complejo CD38/isatuximab se superpuso al complejo CD38/daratumumab, lo que muestra una colisión estérica de ambos fármacos, específicamente la cadena pesada de la región variable del isatuximab causaría conflictos importantes con la cadena ligera de la región variable del daratumumab.⁷

Otra característica que puede ser específica del epítipo ligado del isatuximab es la internalización inducida del receptor CD38. En los estudios preclínicos que utilizan diversas líneas celulares de mieloma múltiple, la exposición continua de isatuximab no resulta en la reducción de la expresión del receptor y aunque en otros experimentos puede internalizar el CD38, no lo libera de la superficie de la célula plasmática maligna;⁸ mientras que daratumumab ocasiona agrupación de las moléculas del receptor, polarización en agregados, provocando su liberación de las cé-

lulas plasmáticas en forma de microvesículas. Se desconoce el efecto clínico de estas diferencias farmacológicas.⁹

Mecanismo de acción

El isatuximab, al ser un anticuerpo monoclonal, tiene diversos mecanismos de acción, que podemos clasificar en: actividad enzimática, citotoxicidad indirecta, citotoxicidad directa e inmunomodulación.¹⁰

Una diferencia clara en los mecanismos de acción de ambos anticuerpos monoclonales es la inhibición enzimática, que se traduce en menores concentraciones de adenosina que son decisivos para la inmunosupresión ocasionada por el microambiente tumoral del mieloma múltiple. La función ectoenzimática del CD38 incluye la actividad ADP ribosil-ciclasa y la actividad hidrolasa. Daratumumab inhibe parcialmente la actividad ribosil-ciclasa, mientras que isatuximab inhibe la actividad hidrolasa y la ribosil-ciclasa con un mecanismo dosis-dependiente. El efecto neto es que isatuximab *in vitro* tiene mayor actividad de inhibición enzimática y la consecuente disminución de adenosina. Sin embargo, establecer las diferencias de la señalización antitumoral de la adenosina *in vivo* en los pacientes representa un reto técnico con lo que los resultados podrían tener aplicación clínica.^{11,12}

La citotoxicidad dependiente de anticuerpos resulta en la lisis de células tumorales cubiertas de anticuerpo monoclonal por células efectoras, tanto linfocitos NK como CD8+. Este efecto se logra tras la unión de Fc γ R a la cola de la fracción constante del anticuerpo, ocasionando la liberación de proteínas tóxicas, granzimas y perforinas. Este mecanismo necesita ser estudiado con mayor profundidad. La linfopenia reduce de manera importante la capacidad de daratumumab de eliminar este tipo de células.¹³

La unión de C1q al anticuerpo monoclonal inicia la vía clásica de la cascada del complemento resultando en la generación del complejo de ataque de membrana y la subsecuente permeabilidad estructural.¹⁴ El depósito del complemento sobre la superficie de la célula señalada también es efecto del anticuerpo monoclonal, estos componentes interactúan con receptores fagocíticos resultando en la detección de células CD38. Daratumumab es el anticuerpo anti-CD38 con más efecto inductor de la citotoxicidad dependiente de complemento y fue seleccionado de un panel de 42 anticuerpos basados en su potente capacidad para inducir el complemento. Isatuximab tiene estos efectos, pero con menor citotoxicidad por complemento.⁷

Isatuximab fue seleccionado de un panel de anticuerpos para su uso clínico basado en su capacidad de desencadenar muerte celular directa de las células neoplásicas del mieloma múltiple independientemente de los componentes efectoras, siendo este mecanismo dosis-dependiente, con capacidad de provocar apoptosis vía activación de caspasas. Daratumumab carece de este efecto de citotoxicidad directa; sin embargo, al igual que isatuximab, tiene en su perfil la apoptosis indirecta por entrecruzamiento de anticuerpos al activar receptores de muerte por medio de la fracción constante del anticuerpo.^{15,16}

Los anti-CD38, además de los efectos directos mencionados, pueden producir inmunomodulación al interactuar con el microambiente del mieloma múltiple, como se recalcó, este receptor tiene ubiquidad en células inmunitarias. Isatuximab induce apoptosis y bloquea la proliferación de los linfocitos T reguladores CD38^{high} al disminuir la inhibición de las células NK y CD8 efectoras. Esta eliminación de Tregs activa la regulación efectora CD38^{low}. Este evento limita la inmunosupresión del microambiente tumoral característica del mieloma múltiple. Reciente-

mente se describió que las células B reguladoras también expresan CD38 en altas cantidades al compararse con los linfocitos B, T y NK normales. Estas células confieren un microambiente inmunosupresor en la médula ósea que pudiera estar relacionado con el desenlace del paciente y la neoplasia, se espera que isatuximab disminuya las concentraciones de las B reguladoras.¹⁷

Estudios clínicos con isatuximab

El tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario (R/R) sigue siendo un reto. Existen novedosas terapias que han intentado mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, entre las que destacan los anticuerpos monoclonales anti-CD38.^{18,19} Los anticuerpos monoclonales anti-CD38 actualmente forman parte de las combinaciones preferidas para el tratamiento del mieloma múltiple en primera, segunda línea o ambas.²⁰ Existen múltiples estudios clínicos que avalan la prescripción de isatuximab en segunda línea. A continuación, revisaremos algunos de ellos.²¹⁻²⁴ **Cuadro 1**

Isatuximab-pomalidomida-dexametasona

ICARIA fue un estudio clínico con distribución al azar fase III, prospectivo y multicéntrico donde participaron 102 hospitales. Se incluyeron pacientes con mieloma múltiple R/R que recibieron por lo menos dos terapias previas y que no tuvieron respuesta a lenalidomida o a algún inhibidor de proteasa. Se distribuyeron al azar en una proporción 1:1 para recibir isatuximab-pomalidomida-dexametasona (Isa-Pd) o pomalidomida-dexametasona (Pd).²¹

Se administró isatuximab a dosis de 10 mg/kg vía intravenosa (en los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días y en los días 1 y 15 en los siguientes ciclos). La dosis de pomalidomida fue de 4 mg vía oral en el día 1 al 21 de cada ciclo y dexametasona de 40 mg vía intravenosa

u oral en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. El objetivo primario era determinar la supervivencia libre de progresión y secundariamente la supervivencia global, respuesta global, tiempo y duración de la respuesta.²¹

Se distribuyeron al azar 154 pacientes al brazo de Isa-Pd y 153 al de Pd. La mediana de edad fue de 67 años con mediana de líneas de tratamiento previo de 3. Más del 50% en ambos brazos recibió previamente trasplante autólogo y más del 90% fue resistente a lenalidomida. La mayoría de los pacientes se ubicaban en el grupo citogenético de riesgo estándar. Tras una mediana de seguimiento de 11.6 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor para el grupo Isa-Pd con 11.5 meses (IC95% 8.9-13.9) vs Pd 6.5 meses (IC95% 4.5-8.3). En el análisis de subgrupos, hubo beneficio con Isa-PD en la supervivencia libre de progresión en la mayoría de ellos. Destacó: pacientes con trasplante previo, con HR 0.60 (0.40-0.90), resistentes a inhibidores de proteasoma HR 0.48 (0.29-0.77) y a lenalidomida HR 0.50 (0.34-0.76). La respuesta parcial se alcanzó en el 60% para Isa-PD vs 35% para Pd y se obtuvo muy buena respuesta parcial (32 vs 9%) para los grupos Isa-Pd y Pd, respectivamente. Siete pacientes alcanzaron respuesta completa (5%) con Isa-Pd y 2 (1%) con Pd. La mediana de tiempo de progresión fue de 12.7 meses para Isa-Pd vs 7.75 meses para Pd. La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ambos grupos.²¹

El perfil de seguridad en ambos grupos fue excelente. Las reacciones a la infusión e infecciones respiratorias fueron los efectos adversos más comunes con isatuximab. Solo un 3% de los pacientes tuvo reacciones de infusión grado 3 o 4.²¹

Este estudio demostró mejoría en la supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple R/R. Las curvas de Kaplan-Meier muestra-

Cuadro 1. Supervivencia libre de progresión, supervivencia global y grados de respuesta en los estudios IKEMA e ICARIA

Objetivos	ICARIA-MM		IKEMA	
	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)	Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
Supervivencia libre de progresión, mediana en meses	11.5	6.5	NA	19.15
Supervivencia global, mediana en meses	NA	NA		
Tasa de respuesta global (% de pacientes)	60	35	86.6	82.9
Respuesta completa rigurosa (% de pacientes)	0	<1		
Respuesta completa (% de pacientes)	5	1	39.7	27.6
MBRP (% de pacientes)	27	7	33	28.5
Mayor o igual MBRP (% de pacientes)	32	9	72.6	56.1
Respuesta parcial (% de pacientes)	29	27	14	26.8

MBRP: muy buena respuesta parcial.

ron una separación temprana que se traduce en disminución del riesgo de muerte o de supervivencia libre de progresión del 40% en el grupo que recibió isatuximab. Las limitaciones del estudio incluyen: etiqueta abierta y la ausencia de pacientes resistentes a otro anti-CD38.⁷ Este primer estudio clínico con distribución al azar llevó a la aprobación por la FDA y la Comisión Europea. Actualmente isatuximab, en combinación con pomalidomida y dexametasona, se recomienda por las guías NCCN y ESMO para el tratamiento de mieloma múltiple R/R que hayan recibido por lo menos dos terapias previas.²¹

Isatuximab-carfilzomib-dexametasona

El objetivo del estudio IKEMA era indagar el beneficio de añadir isatuximab a la combinación de carfilzomib y dexametasona. Fue un estudio clínico con distribución al azar fase III, prospectivo, multinacional y etiqueta abierta. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple resistente a hasta tres líneas de tratamiento o en recaída. Los pacientes se distribuyeron al azar en una proporción 3:2 para recibir isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) o carfilzomib-dexametasona (Kd).²²

Las dosis de isatuximab y dexametasona fueron las mismas que se administraron en el estudio ICARIA.²¹ Carfilzomib se administró a 20 mg/m² vía intravenosa los días 1 y 2 del ciclo 1; posteriormente a 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1, y en los ciclos subsecuentes a 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16. El objetivo primario era conocer la supervivencia libre de progresión. Como objetivos secundarios destacaron la supervivencia global y la proporción de pacientes que alcanzaron la enfermedad mínima residual negativa. Se reclutaron y distribuyeron al azar 302 pacientes, 179 en el grupo de Isa-Kd y 123 en el grupo Kd con mediana de edad de 64 años y de líneas de tratamientos previos de 2. Tras una mediana de seguimiento de 20.7 meses, la supervivencia libre de progresión estimada a dos años fue superior para Isa-Kd en comparación con el grupo control: 68.9 vs 45.7%, respectivamente. El 87% de los pacientes con Isa-Kd alcanzaron algún tipo de respuesta y de éstos, el 73% tuvieron muy buena respuesta parcial o mejor. Solo 40 y 28% alcanzaron respuesta completa con Isa-Kd y Kd, respectivamente. La negatividad de la enfermedad mínima residual se alcanzó en más del doble de pacientes que recibieron isatuximab (30 vs 13%).²²

En los siguientes subgrupos se demostró mejoría en la supervivencia libre de progresión con Isa-Kd: mayores de 65 años HR 0.64 (IC95% 0.37-1.11), más de una terapia previa HR 0.48 (IC95% 0.29-0.78), trasplante autólogo previo HR 0.58 (IC95% 0.35-0.95), una o más alteraciones citogenéticas de alto riesgo HR 0.72 (IC95% 0.36-1.45) y riesgo citogenético estándar HR 0.44 (IC95% 0.26-0.72). No hubo diferencias estadísticamente significativas en grupos como ISS o R-ISS estadio III, del (17p) o t (4;14).²² **Figura 1**

Las reacciones a la infusión fueron más frecuentes con isatuximab, la mayor parte fueron grado 1 o 2. Las neoplasias malignas secundarias se reportaron en 13 de los 117 pacientes con isatuximab, mientras que en 6 de los 122

del grupo control, el cáncer de piel fue el más frecuente. Con isatuximab el 63% de los pacientes con prueba de Coombs directo negativa al inicio tuvieron por lo menos una prueba de Coombs directo positiva durante o después del tratamiento.²²

Este estudio demostró que la adición de isatuximab a carfilzomib y dexametasona se asocia con un beneficio evidente en la supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple R/R. El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue menor con isatuximab con un HR de 0.53 (IC99% 0.32-0.89). El perfil de seguridad nuevamente fue excelente sin comprobarse directamente una asociación con neoplasias secundarias o efectos tóxicos cardiovasculares.⁸ Este estudio llevó de igual forma a la aprobación

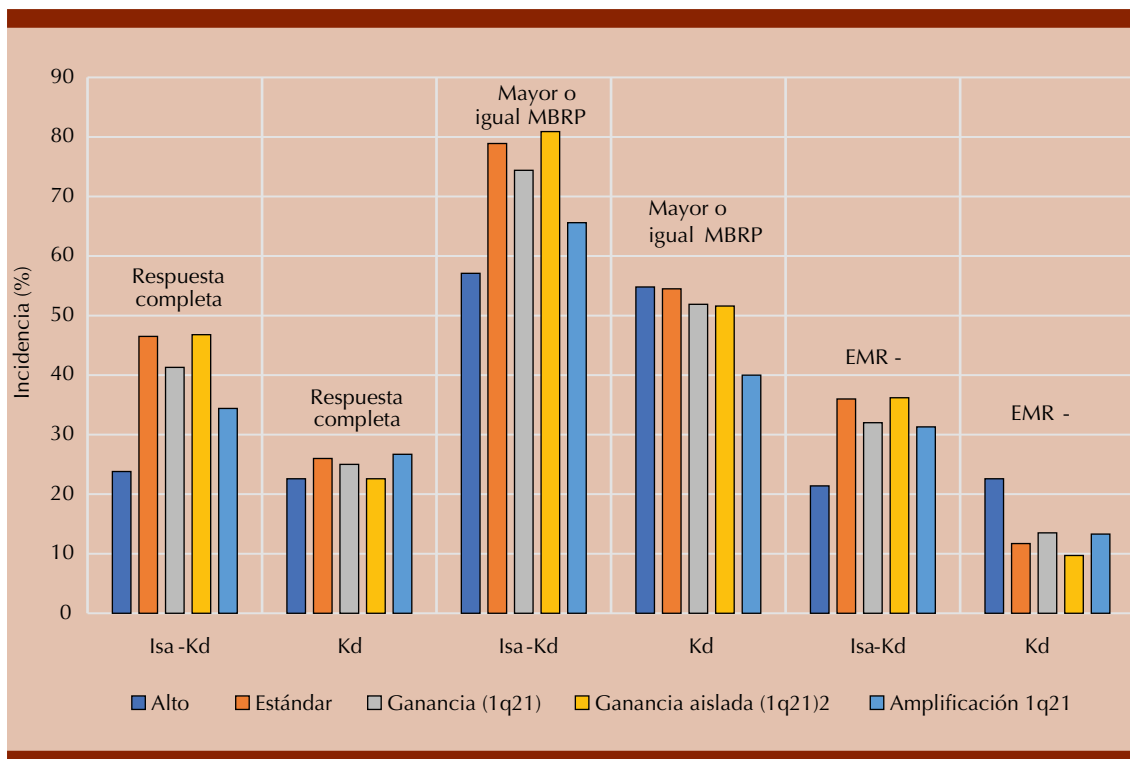


Figura 1. Análisis de subgrupos del grupo IKEMA por riesgo citogenético. Isa-Kd: isatuximab, carfilzomib y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona; MBRP: muy buena respuesta parcial; EMR -: enfermedad mínima residual negativa.

de la combinación Isa-Kd para administración en mieloma múltiple R/R y está entre los esquemas recomendados por las guías NCCN y ESMO.²²

Isatuximab-dexametasona

Si bien en los estudios previos se demostró la efectividad de isatuximab en cinco aplicaciones en el primer ciclo, el estudio realizado por Dimopoulos y su grupo tuvo como objetivo explorar dosis más elevadas en monoterapia o en combinación con dexametasona. Fue un estudio fase 1/2, multicéntrico en pacientes con mieloma múltiple resistentes a tres líneas de tratamiento o a la combinación de un fármaco inmunomodulador (IMiDs) con un inhibidor de proteasoma (IP). Se formaron dos grupos, isatuximab en combinación con dexametasona (Isa-d) o isatuximab en monoterapia (Isa). La dosis administrada fue de 20 mg/kg una vez por semana por 4 infusiones seguida de 20 mg/kg cada 2 semanas. La dosis de dexametasona no varió respecto a los estudios previos.^{21,22}

El objetivo primario era determinar la tasa de respuesta global (TRG) y secundariamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Se incluyeron 109 pacientes con Isa y 55 con Isa-d. Cerca del 20% tenían citogenética de alto riesgo en ambos grupos y una mediana de 4 líneas de tratamiento previos. La TRG fue del 23.9% para Isa y del 43.6% para Isa-d. En el grupo de Isa-d hasta un 20% tuvo muy buena respuesta parcial y un 23.6% respuesta parcial. La supervivencia libre de progresión fue ampliamente superior con Isa-d (10.2 vs 4.9 meses). En la mediana de supervivencia global no hubo diferencia significativa. El perfil de seguridad fue excelente para ambos.²³

Al tratarse de un estudio fase I/II, parece ser que esta posología de isatuximab es segura y podría administrarse como alternativa a la dosis de 10 mg/kg. Si bien se demostraron mejoras en la

supervivencia libre de progresión y TRG, deben corroborarse con estudios fase III para emitir una recomendación final para su administración en mieloma múltiple R/R.²³

OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CD38

En un estudio fase I/II multicéntrico, sin distribución al azar se analizó el beneficio de tratar con isatuximab a pacientes resistentes a daratumumab. Los pacientes elegibles eran aquéllos con mieloma múltiple R/R y progresión durante o después de daratumumab en monoterapia o en combinación con algún IMiDs y un IP. Se reclutaron 32 pacientes, el 75% de ellos era mayor de 65 años y tenían una mediana de tratamientos previos de 7. Dos de los 32 pacientes reclutados no fueron evaluados. La tasa de respuesta global no se alcanzó. El 3.1% de los pacientes tuvieron una respuesta mínima y el 53.1% una enfermedad estable. Los que recibieron la dosis de daratumumab en un periodo igual o mayor a 6 meses previo a recibir isatuximab tuvieron mejor respuesta. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1.6 meses (IC95% 1-3.2) y la mediana de supervivencia global fue de 10.7 meses (IC95% 8-19). Los autores concluyeron que se necesitan más estudios para determinar el momento óptimo para aplicar isatuximab en pacientes tratados con daratumumab o viceversa.²⁴

ISATUXIMAB COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

IMROZ es un estudio clínico con distribución al azar, fase III, etiqueta abierta, multicéntrico que a la fecha se continúa llevando a cabo. El objetivo es comparar isatuximab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona vs bortezomib-lenalidomida-dexametasona como primera línea en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no aptos a trasplante. Hasta el momento se reclutaron 475 pacientes.

Si se comprueba beneficio el añadir isatuximab, podría llevar a su aprobación para administración en primera línea. Se espera que el estudio concluya por completo en abril de 2025.²⁵

CONCLUSIONES

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 novedoso con un mecanismo de acción farmacológico distinto a las opciones terapéuticas actuales, lo que podría considerarse una estrategia benéfica en el tratamiento del mieloma múltiple. Como se demuestra en los ensayos clínicos ICARIA e IKEMA, esta molécula, en combinación con otros fármacos, representa un aumento de la supervivencia libre de progresión en el mieloma múltiple RR, con perfil de toxicidad aceptable. Actualmente ensayos clínicos están en progreso, que definirán el beneficio de este medicamento en los esquemas de quimioterapia convencionales.

REFERENCIAS

- Dhillon S. Isatuximab: First approval. *Drugs* 2020; 80 (9): 905-912.
- Moreau P, van de Donk N, San Miguel J, Lokhorst H, Nahi H, Ben-Yehuda, D, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a novel CD38 monoclonal antibody, in myeloma. *Drugs* 2016; 76 (8): 853-867.
- Laubach JP, van de Donk N, Davies FE, Mikhael J. Practical considerations for antibodies in myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology Meeting* 2018; 38 (38): 667-674.
- van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131 (1): 13-29.
- Martin T. G, Corzo K, Chiron M, Velde H. van de, Abadesa G, Campana F, et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. *Cells* 2019; 8 (12): 1522.
- Kennedy BE, Sadek M, Elnenaie M. O, Reiman A, Gujar S. A. Targeting NAD⁺ synthesis to potentiate CD38-based immunotherapy of multiple myeloma. *Trends Cancer* 2020; 6 (1): 9-12.
- Deckert J, Wetzel M-C, Bartle L, Skaletskaya A, Goldmacher S, Vallée F, et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (17): 4574-4583.
- Moreno L, Perez C, Zabaleta A, Manrique I, Alignani D, Ajona D, et al. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (10): 3176-3187.
- Horenstein A. L, Chillemi A, Quarona V, Zito A, Roato I, Morandi F, et al. NAD⁺-metabolizing ectoenzymes in remodeling tumor-host interactions: The human myeloma model. *Cells* 2015; 4 (3): 520-537.
- van de Donk N, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: Mechanisms of action and modes of resistance. *Front Immunol* 2018; 9: 2134.
- Konen JM, Fradette JJ, Gibbons DL. The good, the bad and the unknown of CD38 in the metabolic microenvironment and immune cell functionality of solid tumors. *Cells* 2019; 9 (1): 52.
- Richter J, Sanchez L, Thibaud S. Therapeutic potential of isatuximab in the treatment of multiple myeloma: Evidence to date. *Semin Oncol* 2020; 47 (2-3): 155-164.
- Mellor JD, Brown MP, Irving HR, Zalberg JR, Dobrovic A. A critical review of the role of Fc gamma receptor polymorphisms in the response to monoclonal antibodies in cancer. *J Hematol Oncol* 2013; 6 (1): 1.
- Taylor RP, Lindorfer MA. Cytotoxic mechanisms of immunotherapy: Harnessing complement in the action of anti-tumor monoclonal antibodies. *Semin Immunol* 2016; 28 (3): 309-316.
- Jiang H, Acharya C, An G, Zhong M, Feng X, Wang L, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016; 30 (2): 399-408.
- Lammerts van Bueren J, Jakobs D, Kaldenhoven N, Roza M, Hiddingh S, Meesters J, et al. Direct in vitro comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79. *Blood* 2014; 124 (21): 3474-3474.
- Tai Y-T, Anderson KC. Targeting CD38 alleviates tumor-induced immunosuppression. *Oncotarget* 2017; 8 (68): 112166-112167.
- Mikhael J. Treatment options for triple-class refractory multiple myeloma. *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2020; 20 (1): 1-7.
- Hill E, Morrison C, Kazandjian D. Daratumumab: A review of current indications and future directions. *Semin Oncol* 2022.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: Eha-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.
- Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and

- low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394 (10214): 2096-107.
22. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397 (10292): 2361-71.
 23. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, Capra M, Cavo M, Cole C, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021; 137 (9): 1154-65.
 24. Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, Vincent L, Moreau P, Gasparetto C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J* 2021; 11 (5).
 25. Orłowski RZ, Goldschmidt H, Cavo M, Martin TG, Paux G, Oprea C, et al. Phase III (IMROZ) study design: Isatuximab plus bortezomib (V), lenalidomide (R), and dexamethasone (d) VS vrd in transplant-ineligible patients (PTS) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *J Clin Oncol* 2018; 36.