

# GUÍA DE MANEJO CLÍNICO DE ▼SARCLISA® (ISATUXIMAB)

## en el tratamiento del Mieloma Múltiple

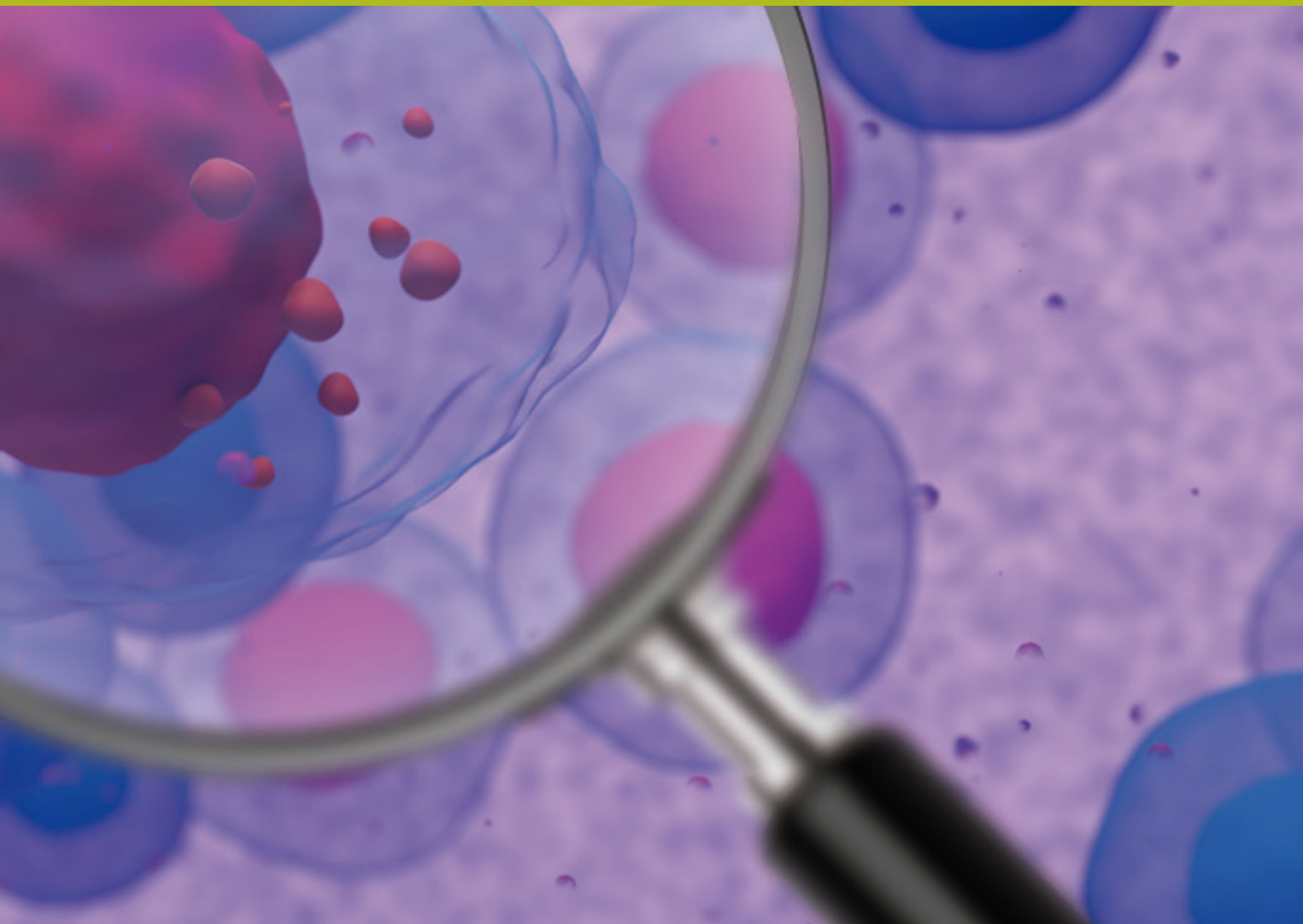
### **Autores:**

Dra. María Victoria Mateos - Hospital de Salamanca

Dr. Albert Oriol - ICO Badalona

Dra. Mercedes Gironella - Hospital Vall d'Hebrón

Dr. Joaquín Martínez - Hospital 12 de Octubre



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



- 1. Isatuximab ..... 01
  - 1.1 Introducción ..... 01
  - 1.2 Indicación ..... 01
- 2. Antes de empezar el tratamiento ..... 02
  - 2.1 Isatuximab ..... 02
  - 2.2 Regímenes de tratamiento ..... 03
    - Isatuximab-Carfilzomib-Dexametasona (Isa-Kd) ..... 03
    - Isatuximab-Pomalidomida-Dexametasona (Isa-Pd) ..... 04
  - 2.3 Interferencia con pruebas serológicas ..... 05
- 3. Consideraciones previas a la perfusión ..... 06
  - 3.1 Premedicación ..... 06
  - 3.2 Hidratación, control de líquidos y electrolitos (Isa-Kd) ..... 06
  - 3.3 Velocidades de perfusión ..... 07
  - 3.3 Reacciones a la perfusión ..... 08
- 4. Perfil de seguridad hematológico ..... 09
  - 4.1 Neutropenia ..... 09
  - 4.2 Manejo de eventos hematológicos ..... 10
- 5. Otros ..... 11
  - 5.1 Infecciones ..... 11
  - 5.2 Reactivación viral ..... 11
  - 5.3 Segundas neoplasias malignas primarias (SNMPs) ..... 11
- 6. Valoración de la respuesta ..... 12
- 7. ANEXO ..... 13
  - 7.1. Resultados del uso en combinación ..... 13
  - 7.2. Información adicional sobre las reacciones a la perfusión recabada de los estudios pivotaes de isatuximab ..... 14
  - 7.3. Decálogo de manejo de isatuximab ..... 16
- 8. Bibliografía ..... 17



## 1.1 Introducción<sup>1</sup>

**Isatuximab** es un anticuerpo monoclonal (mAb) derivado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une a un epítipo extracelular específico del receptor CD38, cuya expresión es elevada en las células del Mieloma Múltiple (MM).

Los regímenes con **isatuximab** ofrecen una alternativa terapéutica para los pacientes con Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario (MMRR), incluso los refractarios a lenalidomida para los que actualmente se dispone de pocas alternativas terapéuticas.

## 1.2 Indicación<sup>1</sup>

### Régimen Isa-Kd (carfilzomib y dexametasona)

Pacientes adultos con MM que han recibido **≥1 tratamiento previo**

### Régimen Isa-Pd (pomalidomida y dexametasona)

Pacientes adultos con MMRR que hayan recibido:

- **≥2 tratamientos previos** (incluyendo lenalidomida + inhibidor del proteosoma) y
- **Progresión de la enfermedad** en el último tratamiento

## ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO

### 2.1 Isatuximab<sup>1</sup>

#### Dosis recomendada:

Isatuximab (Isa)  
10mg/kg



Carfilzomib y dexametasona  
(Kd)

ó

Pomalidomida y dexametasona  
(Pd)



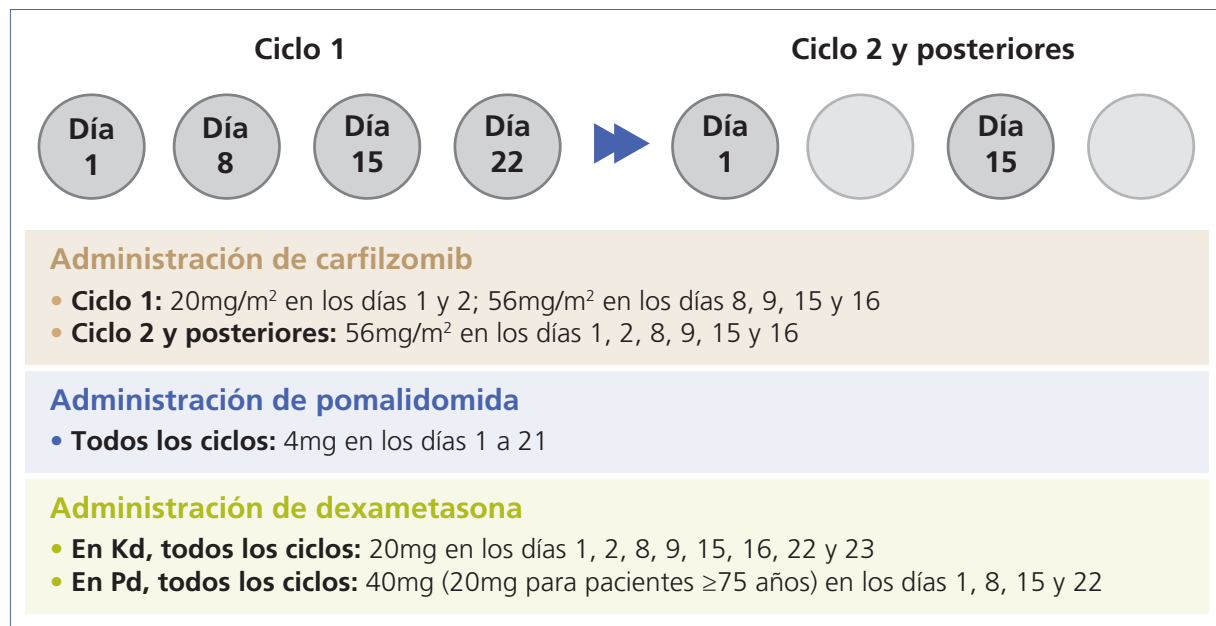
Perfusión intravenosa:

250ml de solución inyectable con:

- Cloruro de sodio 9mg/ml (0,9%)
- Solución de glucosa

El tratamiento se mantiene **hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable**.

**Isatuximab** se administra a dosis de **10mg/Kg** semanalmente durante el **primer ciclo** y, posteriormente, **cada dos semanas**.




Pautas de tratamiento según régimen Isa-Pd o Isa-Kd. Cada ciclo de tratamiento consiste en un período de 28 días.


Si se **omite una dosis** planificada de **isatuximab**, habrá que administrarla **lo antes posible** y ajustar el programa de tratamiento en consecuencia, manteniendo el intervalo de administración.

**Ajuste de dosis**

**Isatuximab**  
**Carfilzomib**  
**Pomalidomida**



**Dexametasona**



No se recomienda el ajuste de dosis de **isatuximab**, carfilzomib o pomalidomida por edad\*, insuficiencia renal o insuficiencia hepática\*\*, a excepción de dexametasona‡, que se ajusta por edad en el régimen Isa-Pd.

\*La incidencia de algunos EA (IC incluida) en estudios clínicos con carfilzomib, fue mayor en pacientes ≥75 años vs <75 años<sup>2</sup>. \*\* Datos limitados de **isatuximab** para insuficiencia hepática (IH) moderada y grave<sup>1</sup>. No se ha evaluado carfilzomib en IH grave<sup>2</sup>. ‡>75 años, 20mg/día VO; <75 años, 40mg/día VO<sup>3</sup>.



En los estudios IKEMA e ICARIA-MM se incluyeron **pacientes con antecedentes de EPOC o asma no observándose ningún efecto indeseable** relacionado con la infusión de **isatuximab**



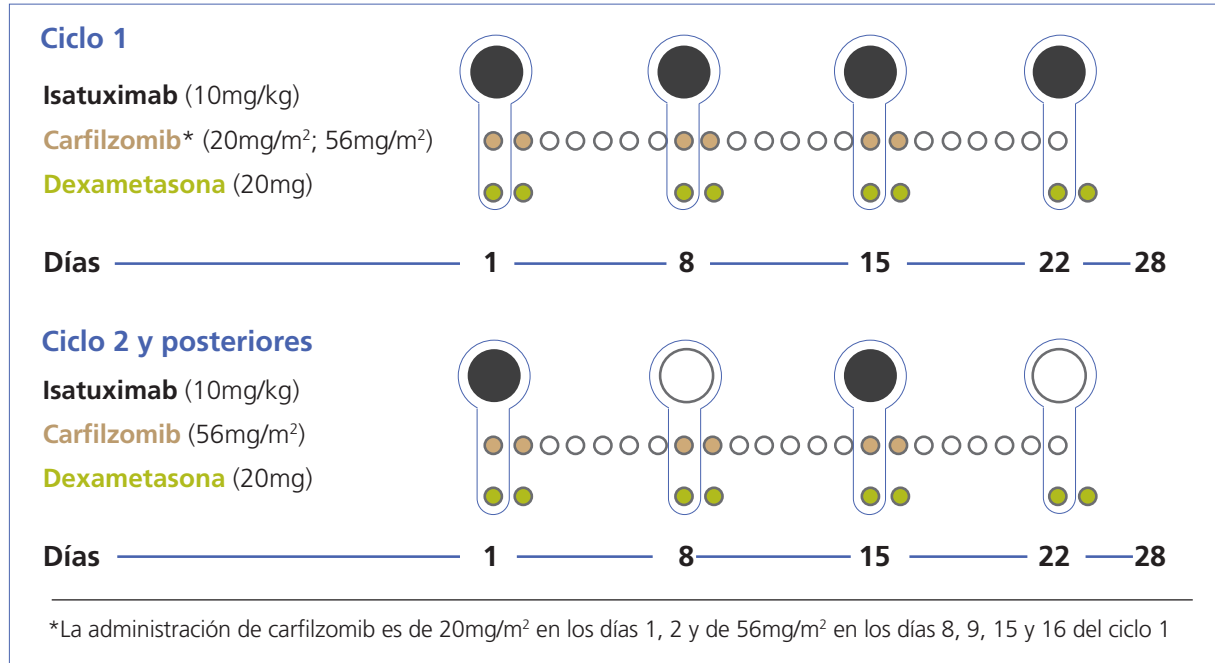
Se recomienda **iniciar tratamiento a dosis plenas** de todos los fármacos del régimen seleccionado en todos los pacientes

No se han descrito **contraindicaciones** exceptuando la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

La dosis de **isatuximab** no requiere reducciones/modificaciones durante su uso en las **distintas poblaciones especiales**.

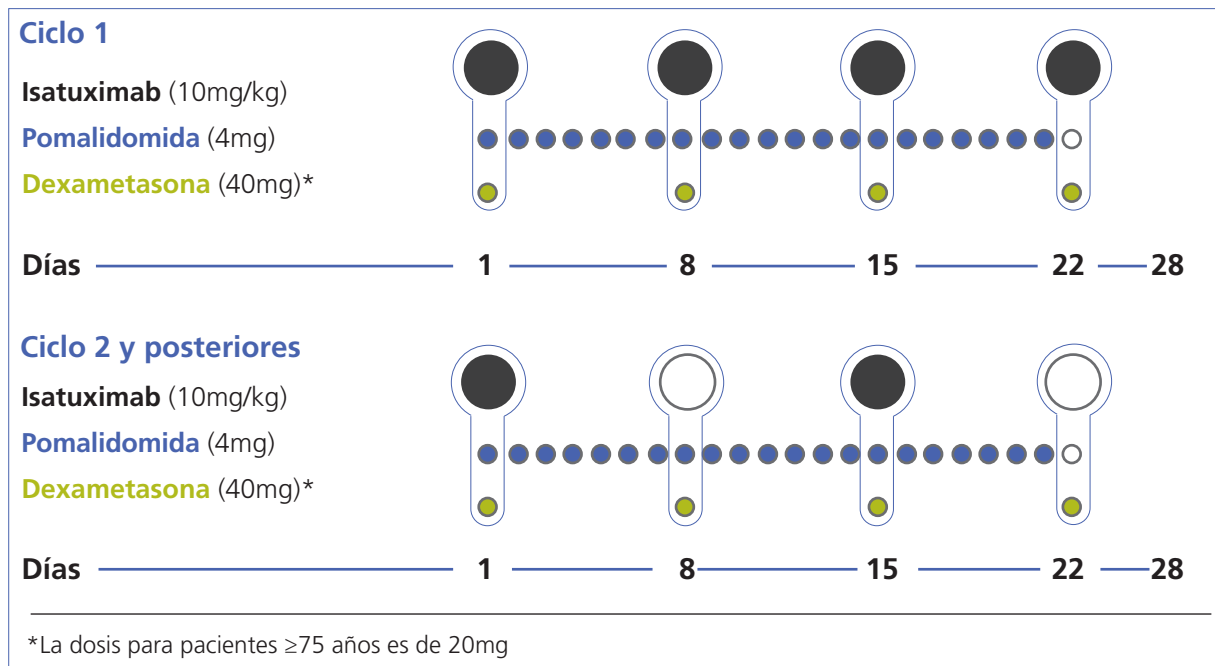
## 2.2 Regímenes de tratamiento<sup>1</sup>

### Isatuximab-Carfilzomib-Dexametasona (Isa-Kd)



El **orden de administración** del régimen sería: dexametasona/**isatuximab**/carfilzomib. Dexametasona se debe administrar entre 30 minutos y 4 horas antes de carfilzomib.

### Isatuximab-Pomalidomida-Dexametasona (Isa-Pd)

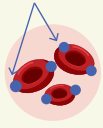


Ajustar la dosis de dexametasona en función de la edad en el régimen de Isa-Pd:

- 40 mg/día en pacientes ≤75 años
- 20 mg/día en pacientes >75 años

## 2.3 Interferencia con pruebas serológicas<sup>1</sup>

CD38



La proteína CD38 se expresa en la superficie de los eritrocitos, por lo que **Isatuximab**, (un anticuerpo anti-CD38), **puede interferir con las pruebas serológicas**

- Pruebas serológicas pretransfusionales
- Paneles de identificación de anticuerpos
- Pruebas cruzadas de Globulina Antihumana (AHG)

Hacer pruebas de detección de anticuerpos irregulares y de fenotipo eritrocitario antes de la primera perfusión\*

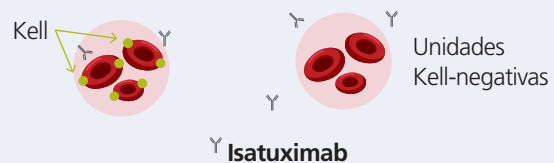
- Si el paciente ya ha sido transfundido → **realizar genotipo eritrocitario**
- Si el tratamiento con isatuximab ya ha comenzado → **informar al banco de sangre**

### Método de reducción de interferencias

Tratamiento de glóbulos rojos con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la unión de **isatuximab** (o métodos validados localmente)



Si antígenos del sistema de **grupo sanguíneo Kell**: suministrar **unidades Kell-negativas\*\***



\*\* después de descartar/identificar a los anticuerpos utilizando eritrocitos tratados con DTT



**Prueba de Coombs indirecta positiva mediada por isatuximab:**  
la interferencia puede persistir durante aproximadamente **6 meses después de la última perfusión**

\* Es recomendable que se provea al paciente de una tarjeta identificativa en la que se indiquen los resultados del estudio inmunohematológico basal, la fecha en que se realizó el estudio y los datos del centro que lo llevó a cabo

Es **necesario** realizar **pruebas de detección de anticuerpos irregulares antes de la primera perfusión** para evitar posibles problemas de transfusión con eritrocitos.

## CONSIDERACIONES PREVIAS A LA PERFUSIÓN

### 3.1 Premedicación<sup>1</sup>

Con intención de reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la perfusión, se debe administrar:

#### DEXAMETASONA\*



##### Isatuximab + Kd:

20mg (IV en los días de perfusión de **isatuximab** y/o carfilzomib, oral el resto de días)

##### Isatuximab + Pd:

40mg oral o IV (20mg oral o IV para pacientes  $\geq 75$  años)



#### PARACETAMOL

De 650mg a 1000mg oral (o equivalente)



#### DIFENHIDRAMINA

De 25mg a 50mg IV u oral, o equivalente  
(p. ej.: cetirizina, prometazina, o dexclorfeniramina)

La vía intravenosa es la preferida para, al menos, las 4 primeras perfusiones.

\*La dosis anteriormente recomendada de dexametasona (oral o intravenosa) corresponde a la dosis total que hay que administrar de la misma y que ya forma parte del régimen de tratamiento Isa-Pd/Isa-Kd.

Tras las primeras 4 administraciones de **isatuximab** → **reevaluar la necesidad de premedicación** si no se observan reacciones a la perfusión.

La **premedicación recomendada** se debe administrar  
**15-60 minutos antes** de comenzar la perfusión de **isatuximab**.

### 3.2. Hidratación, control de líquidos y electrolitos (Isa-Kd)<sup>1</sup>

Para este régimen, se requiere prestar más atención a una **hidratación adecuada antes** de administrar la dosis de **carfilzomib en el ciclo 1**, tanto **oral** (30ml/kg/día durante 48 horas antes del día 1 del ciclo 1) como **intravenosa** (250 - 500ml de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el ciclo 1). Todos los pacientes deben ser controlados para detectar **signos de sobrecarga de volumen** y la necesidad de líquidos se debe adaptar a las necesidades individuales de los pacientes.<sup>2</sup>

Dicha hidratación **no es necesaria** en los días en los que se administra la **perfusión de isatuximab**.

En el régimen **Isa-Kd**, se recomienda **hidratación oral e intravenosa** para control del síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal en **los primeros ciclos**.



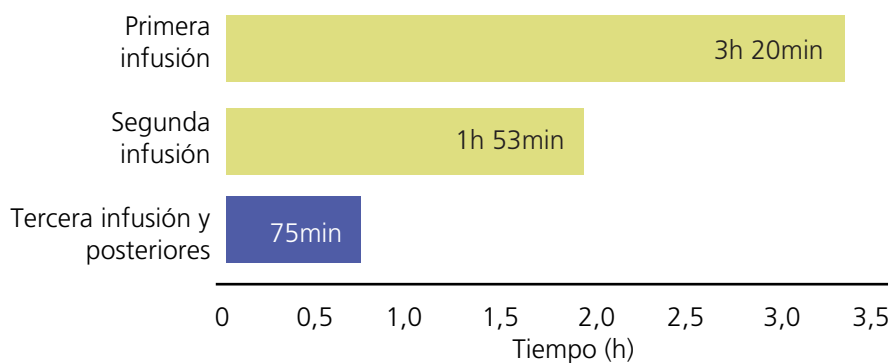
### 3.3. Velocidades de perfusión<sup>1</sup>

Tras su reconstitución, la perfusión de **isatuximab** se debe administrar por vía intravenosa a las siguientes **velocidades**:

Tiempos de dosificación para <b>isatuximab</b> (Volumen de infusión fijo de 250ml)		
PRIMERA PERFUSIÓN	SEGUNDA PERFUSIÓN	SIGUIENTES PERFUSIONES
<b>Volumen de dilución</b>		
250ml	250ml	250ml
<b>Velocidad inicial</b>		
25ml/h	50ml/h	200ml/h
<b>Ausencia de reacción a la perfusión</b>		
Durante 60min	Durante 30min	-
<b>Incrementos de velocidad</b>		
25ml/h cada 30min	50ml/h durante 30min, luego aumentar en 100ml/h	-
<b>Velocidad máxima</b>		
150ml/h	200ml/h	200ml/h
<b>Tiempo de infusión</b>		
<b>3h 20min</b>	<b>1h 53min</b>	<b>75min</b>

#### La duración de la infusión de **isatuximab** se reduce con el tiempo.

La escalada incremental del ritmo de infusión debe tenerse en cuenta únicamente en ausencia de reacciones a dicha infusión.



La velocidad de perfusión de **isatuximab** se reduce a **75 minutos** a partir de la tercera infusión

### 3.4. Reacciones a la perfusión<sup>1,4</sup>

#### Indicaciones en caso de reacción a la perfusión grado 1 (G1, leve):

- **No está indicada la retirada del fármaco.** La continuación quedará a criterio del profesional sanitario. Si se decidiera discontinuar, la reacción se clasificará como **grado 2** según los criterios de NCI-CTCAE.

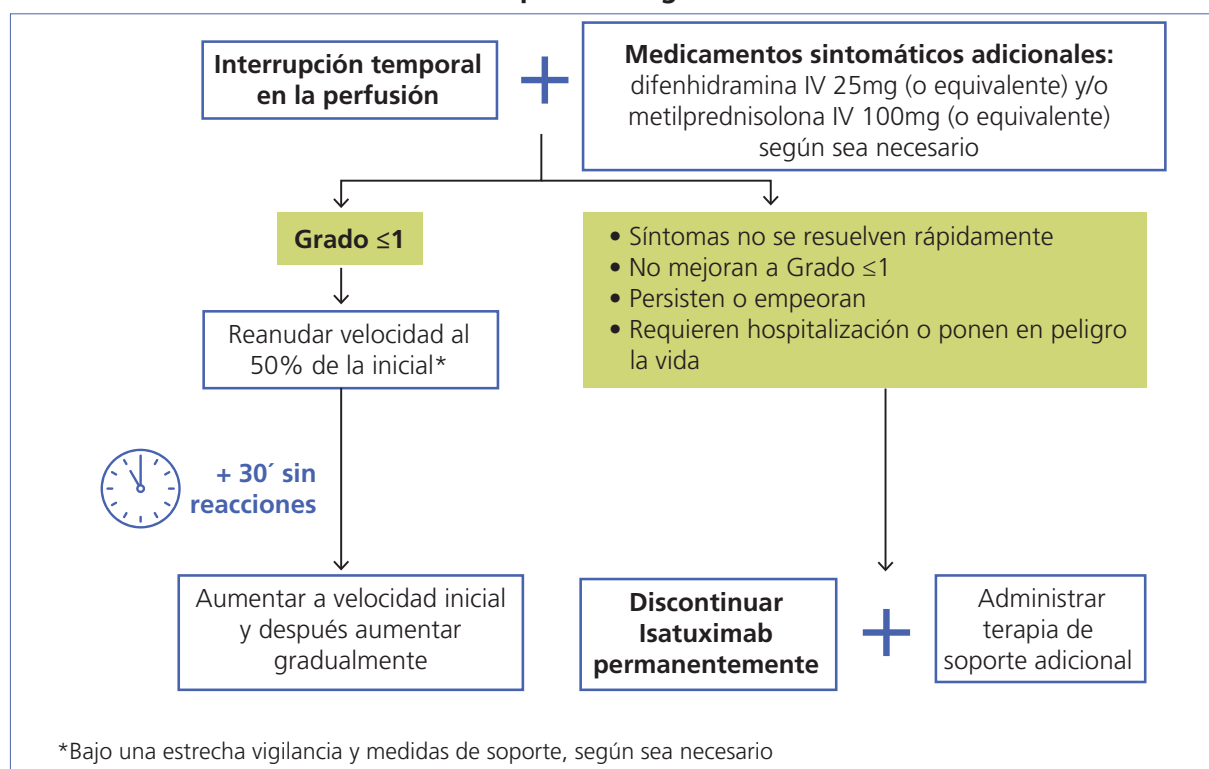
#### Indicaciones en caso de reacción a la perfusión grado 2-4:

- **Interrumpir perfusión de isatuximab**
  - » La interrupción deberá ser permanente en caso de reacciones de **grado 3-4**
  - » La interrupción podrá ser temporal en caso de reacciones de **grado 2** (ver esquema)
- **Administrar medicamentos** sintomáticos adicionales
  - » Difenhidramina IV 25mg (o equivalente) y/o metilprednisolona IV 100mg (o equivalente) según sea necesario.

Se requiere monitorización estrecha con recogidas de muestras de sangre por motivos de seguridad.

**Importante:** se requiere una muestra de sangre adicional durante el EA para analizar los niveles de citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$ ), marcadores de la activación del complemento (C3a, C4, CH50) y la triptasa sérica.

#### Indicaciones en caso de reacciones a la perfusión grado 2:



**Implicación de los diferentes grados de reacción a la perfusión:** **grado 1 (G1, leve):** reacción en la que la intervención o interrupción de la perfusión no está indicada; **grado 2 (G2, moderado):** la interrupción de la terapia o la perfusión están indicadas pero el paciente responde inmediatamente al tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos, AINE, narcóticos, fluidos IV); medicamentos profilácticos indicados hasta 24 horas; **grado 3 (G3, severo):** prolongado (p. ej., no responde rápidamente a la medicación sintomática y/o a la breve interrupción de la perfusión); recurrencia de los síntomas después de la mejoría inicial; hospitalización indicada por secuelas clínicas; **grado 4 (G4, amenazante para la vida):** consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada. (Para más información sobre las reacciones a la perfusión, ver anexo 7.1)

Si los pacientes experimentan reacciones a la perfusión, se deberán **realizar ajustes** en el ritmo de administración.

## PERFIL DE SEGURIDAD HEMATOLÓGICO

Durante la aplicación de la combinación **Isa-Pd**, habrá que prestar atención a los efectos adversos hematológico, especialmente a la **neutropenia**<sup>1</sup>.

Los pacientes deberán informar rápidamente acerca de los **episodios febriles** y los profesionales sanitarios deberán estar atentos a los signos de **hemorragia**, incluyendo epistaxis, especialmente si hay medicación concomitante que aumente el riesgo de sangrado<sup>1</sup>.

### 4.1. Neutropenia<sup>1,4,5</sup>

**Antes de comenzar** cada ciclo de tratamiento con **isatuximab**, confirmar que el **1<sup>er</sup> día del ciclo** el recuento de **neutrófilos** sea  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . De no ser así, se deberá **retrasar el inicio** del tratamiento hasta su recuperación.

Una vez **comenzado el tratamiento** con **isatuximab**, si el recuento de **neutrófilos** es  $< 1,0 \times 10^9/l$ , suspender el tratamiento **hasta su recuperación**.

Se pueden administrar **factores estimulantes de colonias** para mitigar el riesgo de neutropenia. En caso de neutropenia de **grado 4**, la administración de **isatuximab** se debe **retrasar hasta que el recuento de neutrófilos mejore** ( $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ).

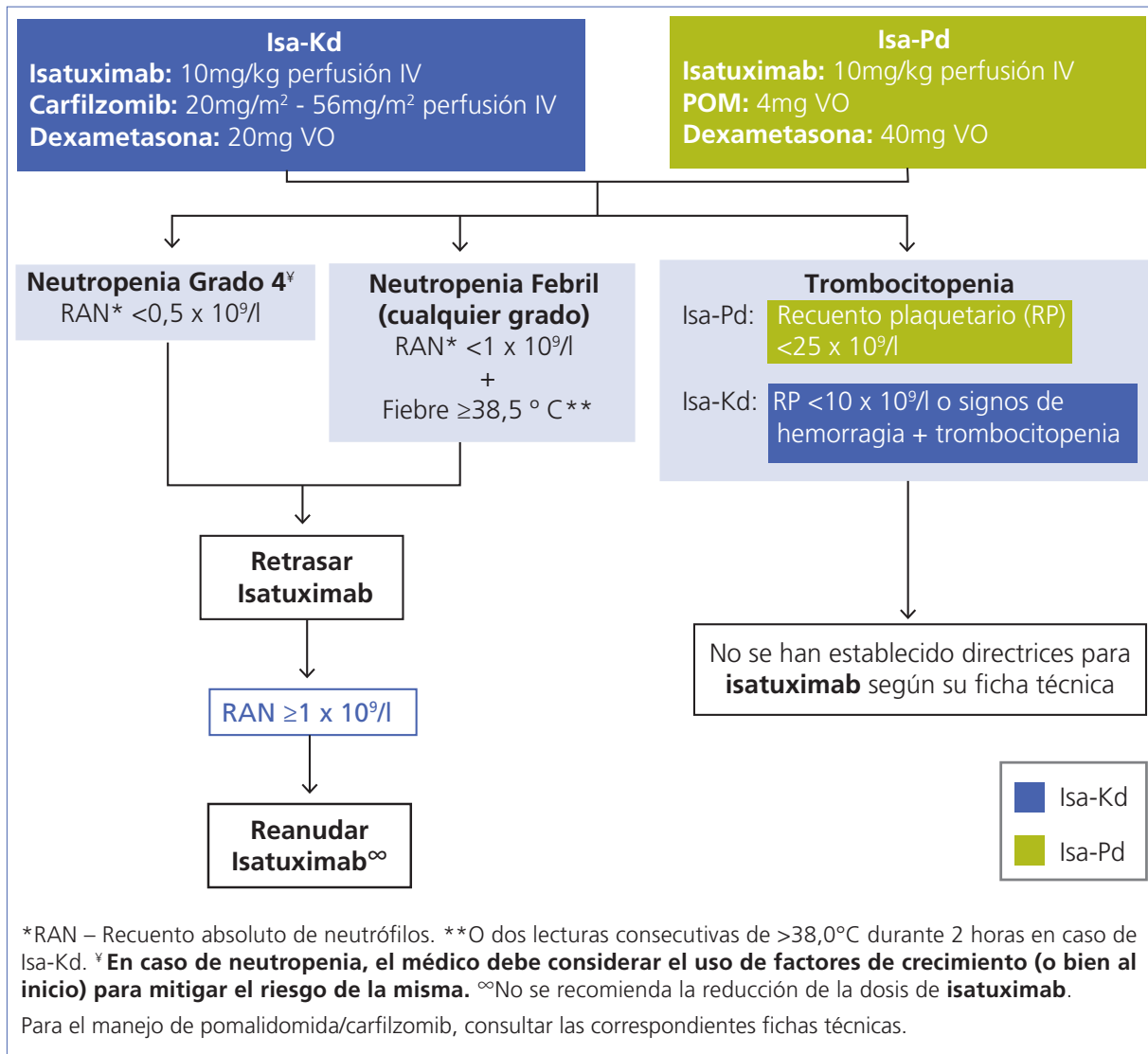
Incidencia de manifestaciones en los ensayos clínicos:

Manifestaciones neutropénicas	Isa-Pd	Isa-Kd
Reacción adversa* (todos los grados de neutropenia)	66%	4,5%
Reacción adversa* (neutropenia grado 3-4)	64%	4,0%
Neutropenia febril	12%	1,1%
Infecciones neutropénicas	32%	1,7%

\*Los valores de laboratorio hematológicos se registraron como reacciones adversas solo si dieron lugar a la interrupción del tratamiento y/o la modificación de la dosis y/o cumplieron criterios de gravedad.

En relación a la pauta de **isatuximab**, se deben realizar controles mediante **hemograma** en las primeras **4 semanas** y posteriormente, al menos **una vez por ciclo**.

## 4.2. Manejo de eventos hematológicos durante el tratamiento



En caso de **neutropenia grado 4 o neutropenia febril de cualquier grado**, retrasar la dosis de **isatuximab** hasta RAN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l y posteriormente, reanudar su administración.

Considerar el **uso de factores de crecimiento antes o durante la administración con isatuximab** para mitigar el riesgo de neutropenia.



## 5.1. Infecciones<sup>1</sup>

En los ensayos clínicos, las combinaciones con **isatuximab** se asociaron con una mayor incidencia de infecciones, incluidas infecciones de grado  $\geq 3$ , (principalmente neumonía, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis). En caso de infección, administrar el tratamiento estándar adecuado.

Durante el tratamiento se puede considerar la profilaxis con antibióticos y antivirales. Según los autores, sus recomendaciones serían:

- **Antibióticos de amplio espectro** durante los **primeros meses**, como levofloxacino 500mg/24h o trimetoprima y sulfametoxazol 800mg/160mg/24h.
- **Antivirales** como aciclovir 400-800mg/12h, y mantenerlo durante el tratamiento con **isatuximab**.

Tabla de porcentajes de las distintas infecciones en función del régimen de tratamiento:

EA,%	Isa-Pd (ICARIA)		Isa-Kd (IKEMA)	
	Total	Grado $\geq 3$	Total	Grado $\geq 3$
<b>Neumonía</b>	33%	24%	28,8%	20,9%
<b>Infección del tracto respiratorio superior</b>	36%	3%	36,2%	3,4%
<b>Bronquitis</b>	29%	5%	22,6%	2,3%

Se debe **monitorizar** a los pacientes para la detección de posibles infecciones y considerar la **profilaxis** con antibióticos y antivirales.

## 5.2. Reactivación viral<sup>6</sup>

No se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) con el tratamiento de **isatuximab**, sin embargo, sigue existiendo un riesgo potencial de reactivación viral.

En caso de haber padecido el **VHB previamente** al tratamiento con **isatuximab**, consultar con un especialista para **valorar** el uso de **profilaxis** frente a la posibilidad de **reactivación viral**.

---

### 5.3. Segundas neoplasias malignas primarias (SNMPs)<sup>1</sup>

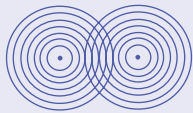
Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento según las directrices del Grupo Internacional de Trabajo Sobre Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés) para el desarrollo de SNMPs e iniciar el tratamiento según lo indicado.

.....

**Evaluar** cuidadosamente a los pacientes **antes y durante** el tratamiento según los criterios IMWG

## VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

### Interferencia con la determinación de respuesta completa (electroforesis de proteínas séricas y pruebas de inmunofijación)<sup>1,7</sup>



**Isatuximab** es un anticuerpo monoclonal IgG kappa que **se puede detectar** tanto en los estudios de Electroforesis de Proteínas Séricas (SPE) como de Inmunofijación (IFE) utilizados para la monitorización clínica de la proteína M endógena. Esta interferencia puede **afectar** la precisión de la **determinación de la respuesta completa** en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

#### Grupo Isa-Kd

De los 27 pacientes identificados con interferencia potencial y evaluados por espectrometría de masas, **15 pacientes** con respuesta no completa (**no RC**) no mostraron proteína M residual detectable del mieloma. Entre estos 15 pacientes, **11 pacientes** tenían células plasmáticas **<5%** en la médula ósea, lo que indica un **aumento en los datos de RC a una tasa del 45,8%**.

#### Grupo Isa-Pd

Se evaluaron **22 pacientes** que cumplieron con los criterios de **Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP)** con solo inmunofijación-positiva para IgG Kappa residual por interferencia.

Las muestras de suero de estos pacientes se analizaron mediante espectrometría de masas para separar la señal de isatuximab de la señal de la proteína M de mieloma. Basado en este análisis, se estima que la **tasa de RC** estaría **alrededor del 11,7%**<sup>7</sup>.

Si la **espectrometría de masas** no estuviera **disponible**, el profesional sanitario debe tener en cuenta la **posible interferencia** a la hora de evaluar la **respuesta**.

## 7.1. Resultados del uso en combinación<sup>1,8</sup>

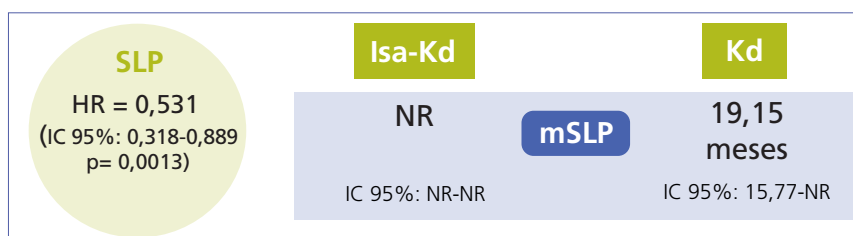
### Isatuximab en combinación con carfilzomib y dexametasona: Estudio IKEMA

#### Eficacia

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (**SLP**) evaluada por un Comité de Respuesta Independiente (CRI). La mejora en la SLP representó una **reducción del 46,9%** en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con Isa-Kd en comparación con los pacientes tratados con Kd.

Con una mediana de **seguimiento de 20,7 meses, la mediana de la SLP no se alcanzó** (IC 95%: NR-NR) en el grupo Isa-Kd y fue de 19,15 meses (IC 95%: 15,77-NR) en el grupo Kd (HR = 0,531; IC 95%: 0,318-0,889); p= 0,0013.

La tasa de respuesta global es comparable en los dos brazos. Sin embargo, añadir **isatuximab** a Kd proporciona una **mejora significativa en la profundidad de la respuesta**, con una **tasa de Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa del 30%** con Isa-Kd frente al 13% del brazo control.



#### Seguridad

En el estudio IKEMA, los acontecimientos adversos emergentes (AAE) fueron:

Tipo de AAE	Isatuximab = 177 pacientes n (%)	Control = 122 pacientes n (%)
<b>Grado ≥3</b>	136 (77%)	82 (67%)
<b>Graves</b>	105 (59%)	70 (57%)
<b>Llevaron a la discontinuación</b>	15 (8%)	17 (14%)
<b>Mortales</b>	6 (3%)	4 (3%)

Para más información, consultar las fichas técnicas de los productos de la combinación del régimen Isa-Kd.



## Isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona: Estudio ICARIA-MM

### Eficacia

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un Comité de Respuesta Independiente (CRI). La mejora de la SLP representó una **reducción del 40,4%** del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con Isa-Pd.

**La mediana de la SLP fue de 11,53 meses** (IC 95%: 8,936-13,897) en el grupo Isa-Pd y de 6,47 meses (IC 95%: 4,468-8,279) en el grupo Pd (HR = 0,596; IC 95%: 0,436-0,814); p= 0,0010.

El **94%** de los pacientes tratados con Isa-Pd eran **refractarios a lenalidomida**. La **mSLP** para estos pacientes fue de **11,4 meses** (vs 5,6 meses con Pd).



### Seguridad

En el estudio ICARIA-MM, los acontecimientos adversos emergentes (AAE)<sup>8</sup>:

Tipo de AAE	Isatuximab = 152 pacientes	Control = 149 pacientes
<b>Grado <math>\geq 3</math></b>	86,8%	70,5%
<b>Graves</b>	61,8%	53,7%
<b>Llevaron a la discontinuación</b>	7,2%	12,8%
<b>Mortales</b>	7,9%	9,4%

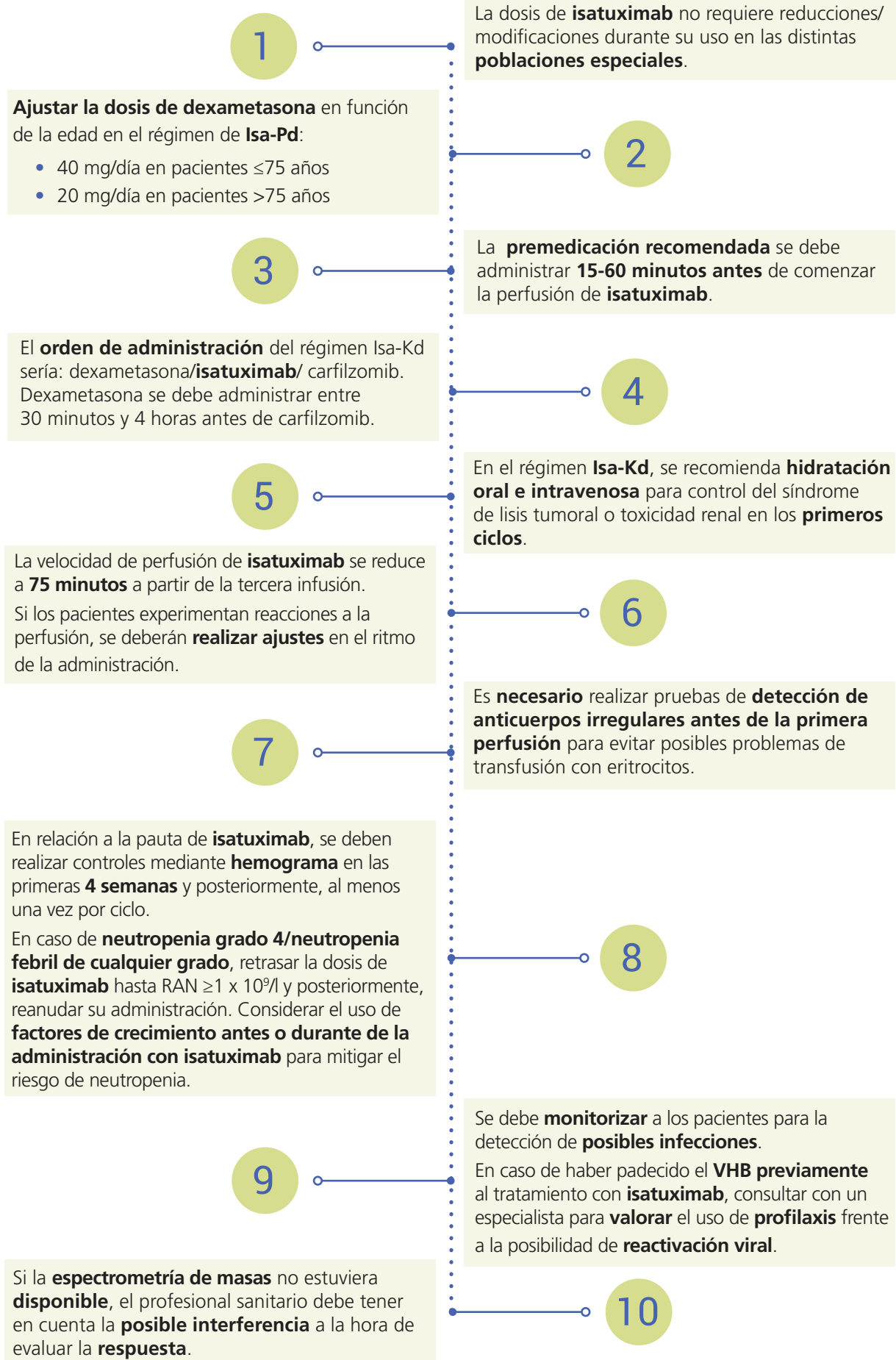
Para más información, consultar las fichas técnicas de los productos de la combinación del régimen Isa-Pd.

## 7.2. Información adicional sobre las reacciones a la perfusión en los estudios pivotaes de isatuximab<sup>1,4</sup>

En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones a la perfusión ocurrieron durante la primera administración, fueron principalmente de **grado 1-2 y reversibles**:

Reacciones	ICARIA-MM	IKEMA
Leves o moderadas	36%	45,8%
Grado $\geq 3$	2%	0,6%
Durante el 1 <sup>er</sup> ciclo	100%	94,4%
Reversibles	100%	100%
Resolución en mismo día	98%	73,8%
Signos y síntomas grado 3/4	Disnea, hipertensión y broncoespasmo	Disnea e hipertensión
Incidencia de interrupciones	28,9%	29,9%
T. hasta interrupción (mediana)	55 minutos	63 minutos
Interrupciones notificadas	2,6%	0,6%

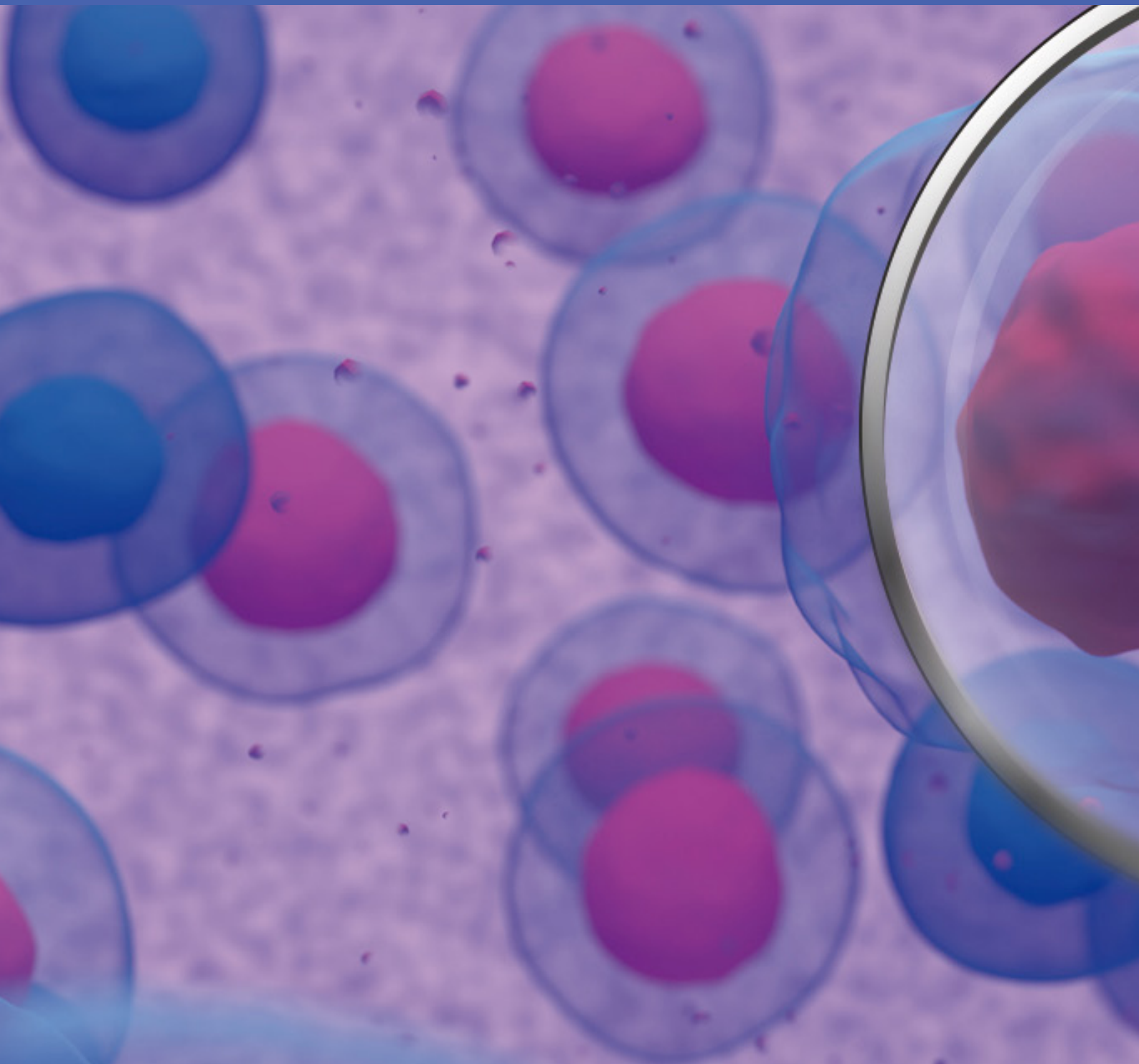
### 7.3. Decálogo de manejo de isatuximab





## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de isatuximab
2. Ficha técnica de carfilzomib
3. Ficha técnica de pomalidomida
4. PG Richardson, A Perrot, J San-Miguel. 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): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022, Publicado Online Feb 10, 2022. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204522000195>. Último acceso: marzo 2022
5. PG Richardson, A Perrot, J San-Miguel. 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): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; publicado online Feb 10. S1470-2045(22)00019-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204522000195>. Último acceso: marzo 2022.
6. Documento EPAR de Sarclisa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf). Último acceso: marzo 2022
7. C Hulin, M Beksac, HJ. Goodman, et al. Antibody interference and response kinetics of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in multiple myeloma. *Blood*. 2011;117:3025–31
8. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, 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 Dec 7;394(10214):2096-2107



**sanofi**