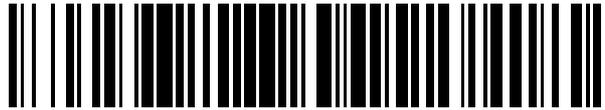


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 790**

51 Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07840744 .2**
- 96 Fecha de presentación: **07.08.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2068930**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Composiciones y procedimientos que utilizan los anticuerpos anti-CS1 para tratar el mieloma múltiple**

30 Prioridad:
07.08.2006 US 836250 P
01.11.2006 US 856144 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2012

73 Titular/es:
ABBOTT BIOTHERAPEUTICS CORP. (100.0%)
1500 Seaport Boulevard
Redwood City, CA 94063 , US

72 Inventor/es:
AFAR, DANIEL

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 391 790 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos que utilizan los anticuerpos anti-CS1 para tratar el mieloma múltiple.

5 **Antecedentes**

El mieloma múltiple ("MM") representa una proliferación maligna de células plasmáticas procedentes de un único clon. Los términos mieloma múltiple y mieloma se utilizan indistintamente para referirse a la misma enfermedad. El tumor de mieloma, sus productos, y la respuesta del hospedador a éstos da como resultado numerosas disfunciones de órganos y síntomas de dolor de huesos o fracturas, insuficiencia renal, sensibilidad a la infección, anemia, hipocalcemia, y anormalidades de coagulación ocasionales, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad. Véase D. Longo, en Harrison's Principles of Internal Medicine 14^a edición, pág. 713 (McGraw-Hill, New York, 1998). No existe ningún tratamiento a largo plazo eficaz actualmente para el MM. Es una enfermedad maligna de las células plasmáticas, que se manifiesta como hiperproteinemia, anemia, disfunción renal, lesiones óseas e inmunodeficiencia. El MM es difícil de diagnosticar a tiempo porque puede no resultar asintomático en la fase inicial. La enfermedad tiene un curso evolutivo con una duración media de supervivencia de seis meses cuando no se administra tratamiento. La quimioterapia general es el principal tratamiento, y la media actual de supervivencia con quimioterapia es de unos tres años, sin embargo menos del 5% viven más de 10 años (véase Anderson, K. *et al.*, *Annual Meeting Report 1999. Recent Advances in the Biology and Treatment of Multiple Myeloma* (1999)).

Mientras que el mieloma múltiple se considera que es una enfermedad sensible a fármacos, casi todos los pacientes que responden inicialmente a la quimioterapia, finalmente sufren recaídas (véase Anderson, K. *et al.*, *Annual Meeting Report 1999. Recent Advances in the Biology and Treatment of Multiple Myeloma* (1999)). Desde la introducción de la terapia con melfalán y prednisona para el MM, se han probado numerosas poliquimioterapias que incluyen alcaloides de las vincas, antraciclina y tratamientos a base de nitrosourea (véase Case, D.C. *et al.*, (1977) *Am. J. Med.* 63:897 903); sin embargo, ha habido pocas mejoras en los resultados en las últimas tres décadas (véase Case, D.C. *et al.*, (1977) *Am. J. Med.* 63:897 903; Otsuki, T. *et al.*, (2000) *Cancer Res.* 60:1). Se necesitan nuevos métodos de tratamiento, tales como las politerapias que utilizan anticuerpos monoclonales, agentes terapéuticos e inhibidores de moléculas pequeñas de receptores celulares y/o proteínas implicadas en MM.

30 **Sumario**

La presente invención proporciona un anticuerpo IgG1 antiCS1 humanizado y uno o dos agentes terapéuticos para utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento del mieloma múltiple, en el que dicho anticuerpo tiene la secuencia de la región variable de cadena pesada de la SEC. ID. nº 5 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la SEC. ID. nº 6, y en los que dichos uno o dos agentes terapéuticos son dexametasona o dexametasona y talidomida. La presente invención proporciona además la utilización de un anticuerpo IgG1 antiCS1 humanizado y uno o dos agentes terapéuticos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del mieloma múltiple, en el que dicho anticuerpo tiene la secuencia de la región variable de cadena pesada de la SEC. ID. nº 5 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la SEC. ID. nº 6, y en los que dichos agentes terapéuticos son la dexametasona o la dexametasona y la talidomida. En la presente memoria se describen composiciones y procedimientos útiles para aprovechar las propiedades antitumorales de anticuerpos antiCS1. Los anticuerpos antiCS1 que se pueden utilizar en los procedimientos y composiciones se describen en las publicaciones de las patentes US nº 2005/0025763 y nº 2006/00242961. Los anticuerpos antiCS1 se dirigen a CS1 (CD2-subconjunto 1), que se conoce también como SLAMF7, CRACC, 19A, APEX 1- y FOAP12 (número de registro en Genbank NM_021181.3). La CS1, es una glucoproteína que se expresa mucho en muestras de médula ósea de pacientes diagnosticados con MM. Tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, los anticuerpos antiCS1 presentan una actividad antimieloma importante (véase, por ejemplo, las publicaciones de las patentes US nº 2005/0025763 y nº 2006/0024296). A título de ejemplo no limitativo, el anticuerpo antiCS1, HuLuc63 media eficazmente la lisis de células de mieloma por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) (véase, por ejemplo, la publicación de la patente US nº 2005/0025763). En un modelo tumor de mieloma de ratón, el tratamiento con HuLuc63 redujo considerablemente la masa tumoral en más de un 50% (véase, por ejemplo, la publicación de la patente US nº 2005/0025763).

La presente descripción se refiere a composiciones y procedimientos para tratar a los pacientes con diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma latente, MM asintomático y MM sintomático, que comprenden desde recién diagnosticados hasta recidivante/resistentes al tratamiento en fase tardía. En particular, los procedimientos se refieren a la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo antiCS1 combinado con uno o más agentes terapéuticos. Los anticuerpos antiCS1 se suelen administrar por vía intravenosa a dosis comprendidas entre 0,5 y 20 mg/kg, desde una vez por semana a una vez al mes.

Uno o más agentes terapéuticos, tales como agentes dirigidos, agentes de quimioterapia convencional, agentes de terapia hormonal, y agentes de asistencia complementaria y/o combinaciones de los mismos, se pueden administrar simultáneamente, antes o después de la administración de un anticuerpo antiCS1. Los agentes pueden administrarse por separado o mezclados y administrarse juntos como una sola composición. La composición o composiciones se pueden administrar por cualesquier medios conocidos en la técnica.

En algunas formas de realización, la administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria aumenta la sensibilidad de células de mieloma múltiple a un agente terapéutico. Por ejemplo, la inclusión de un anticuerpo antiCS1, como HuLuc63, aumenta la actividad de los agentes terapéuticos, de modo que se pueden utilizar dosis más bajas que en las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria.

En algunas formas de realización, la administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria provoca por lo menos una de las respuestas beneficiosas definidas por el grupo europeo para trasplantes de sangre y médula ósea (EBMT). Por ejemplo, la administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede producir una respuesta completa, una respuesta parcial, una respuesta mínima, ningún cambio o estabilización.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa la actividad antitumoral de HuLuc63 solo y en combinación con dexametasona en un modelo de xenotrasplante de mieloma múltiple en ratón *in vivo*;

la figura 2 representa la actividad antitumoral de HuLuc63 solo, talidomida sola y HuLuc63 combinado con talidomida en un modelo de xenotrasplante de mieloma múltiple en ratón *in vivo*;

la figura 3 representa la actividad antitumoral de HuLuc63 solo, talidomida/dexametasona y HuLuc63 combinado con talidomida y dexametasona en un modelo de xenotrasplante de mieloma múltiple en ratón *in vivo*; y

la figura 4 representa la actividad antitumoral de HuLuc63 solo y combinado con bevacizumab en un modelo de xenotrasplante de mieloma múltiple en ratón *in vivo*.

Descripción detallada

Las composiciones descritas en la presente memoria combinan anticuerpos antiCS1 con uno o más agentes terapéuticos en dosis específicas para potenciar o complementar las actividades antimieloma de la otra. Los ejemplos de anticuerpos antiCS1 comprenden de manera no limitativa anticuerpos aislados que unen uno o más de los tres grupos de epítipo identificados en CS1 y los anticuerpos monoclonales producidos por las estirpes celulares de hibridoma: Luc2, Luc3, Luc15, Luc22, Luc23, Luc29, Luc32, Luc34, Luc35, Luc37, Luc38, Luc39, Luc56, Luc60, Luc63, Luc69, LucX.1, LucX.2 o Luc90. Estos anticuerpos monoclonales se denominan como los anticuerpos: Luc2, Luc3, Luc15, Luc22, Luc23, Luc29, Luc32, Luc34, Luc35, Luc37, Luc38, Luc39, Luc56, Luc60, Luc63, Luc69, LucX y Luc90, respectivamente, en lo sucesivo. Las versiones humanizadas se indican mediante el prefijo "hu" (véanse, por ejemplo, publicaciones de las patentes US nº 2005/0025763 y nº2006/0024296).

En algunas formas de realización, los anticuerpos antiCS1 adecuados incluyen anticuerpos aislados que unen uno o más de los tres grupos de epítopos identificados en CS1 (SEC. ID. nº 1, Tabla 1 a continuación, véase, por ejemplo, publicación de patente US nº 2006/0024296). Como se describe en la publicación de patente US nº 2006/0024296 y se muestra a continuación en la Tabla 1, las secuencias de unión de anticuerpos CS1 se han agrupado en 3 grupos de epítopos:

(1) el epítipo definido por Luc90, que se une a hu50/mu50 (SEC. ID. nº 2). Este epítipo comprende desde aproximadamente el resto de aminoácido 23 hasta aproximadamente el resto de aminoácido 151 de CS1 humano. Este epítipo reside en el dominio 1 (dominio V) del dominio extracelular. Este epítipo es reconocido también por Luc34, LucX (incluyendo LucX.1 y LucX.2) y Luc69.

(2) el epítipo definido por Luc38, que se une a mu25/hu75 (SEC. ID. nº 3) y hu50/mu50 (SEC. ID. nº 81). Este epítipo comprende probablemente desde aproximadamente el resto de aminoácido 68 hasta aproximadamente el resto de aminoácido 151 de CS1 humano. Este epítipo es reconocido también por Luc5.

(3) el epítipo definido por Luc 63, que une a mu75/hu25 (SEC. ID. nº 4). Este epítipo comprende desde aproximadamente el resto de aminoácido 170 hasta aproximadamente el resto de aminoácido 227 de CS1 humano. Este epítipo reside en el dominio 2 (dominio C2) de CS1 humano. Este epítipo es reconocido también por Luc4, Luc12, Luc23, Luc29, Luc32 y Luc37.

Los procedimientos y composiciones farmacéuticas se estudian con mayor detalle a continuación, pero suelen incluir por lo menos un anticuerpo antiCS1 como se describió anteriormente. La presente invención se refiere a la utilización del anticuerpo antiCS1 HuLuc63. El HuLuc63 es un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante humanizado dirigido contra CS1 humano. La secuencia de aminoácidos para la región variable de cadena pesada (SEC. ID. nº 5) y la región variable de cadena ligera (SEC. ID. nº 6) para HuLuc63 se describe en la publicación de patente US nº 2005/0025763 y en la Tabla 1.

Tabla 1

SEC ID nº:	Secuencia de aminoácidos
SEC ID nº: 1	<p>Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln Leu Thr Gly Ser Ala Ala Ser Gly Pro Val Lys Glu Leu Val Gly Ser Val Gly Gly Ala Val Thr Phe Pro Leu Lys Ser Lys Val Lys Gln Val Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser Ser Met Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu Arg Gln Glu Glu Tyr Ile Glu Glu Lys Lys Arg Val Asp Ile Cys Arg Glu Thr Pro Asn Ile Cys Pro His Ser Gly Glu Asn Thr Glu Tyr Asp Thr Ile Pro His Thr Asn Arg Thr Ile Leu Lys Glu Asp Pro Ala Asn Thr Val Tyr Ser Thr Val Glu</p>
	<p>Ile Pro Lys Lys Met Glu Asn Pro His Ser Leu Leu Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe Ala Tyr Glu Asn Val Ile</p>
SEC ID nº: 2	<p>Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln Leu Thr Gly Ser Ala Ala Ser Gly Pro Val Lys Glu Leu Val Gly Ser Val Gly Gly Ala Val Thr Phe Pro Leu Lys Ser Lys Val Lys Gln Val Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu Ser Lys Pro Lys Val Thr Ile Asp Arg Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr Cys Val Ile Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asp Gln Asp Gly Glu Asn Val Thr Tyr Ser Trp Lys Ala Val Gly Gln Gly Asp Asn Gln Phe His Asp Gly Ala Thr Leu Ser Ile Ala Trp Arg Ser Gly Glu Lys Asp Gln Ala Leu Thr Cys Met Ala Arg Asn Pro Val Ser Asn Ser Phe Ser Thr Pro Val Phe Pro Gln Lys Leu Cys Glu Asp Ala Ala Thr Asp Leu Thr Ser Leu Arg Gly</p>

ES 2 391 790 T3

SEC ID nº:	Secuencia de aminoácidos
SEC ID nº: 3	<p>Met Ala Arg Phe Ser Thr Tyr Ile Ile Phe Thr Ser Val Leu Cys Gln Leu Thr Val Thr Ala Ala Ser Gly Thr Leu Lys Lys Val Ala Gly Ala Leu Asp Gly Ser Val Thr Phe Thr Leu Asn Ile Thr Glu Ile Lys Val Asp Tyr Val Val Trp Thr Phe Asn Thr Phe Phe Leu Ala Met Val Lys Lys Asp Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser</p>
	<p>Ser Pro Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser Ser Met Val</p>
SEC ID nº: 4	<p>Met Ala Arg Phe Ser Thr Tyr Ile Ile Phe Thr Ser Val Leu Cys Gln Leu Thr Val Thr Ala Ala Ser Gly Thr Leu Lys Lys Val Ala Gly Ala Leu Asp Gly Ser Val Thr Phe Thr Leu Asn Ile Thr Glu Ile Lys Val Asp Tyr Val Val Trp Thr Phe Asn Thr Phe Phe Leu Ala Met Val Lys Lys Asp Gly Val Thr Ser Gln Ser Ser Asn Lys Glu Arg Ile Val Phe Pro Asp Gly Leu Tyr Ser Met Lys Leu Ser Gln Leu Lys Lys Asn Asp Ser Gly Ala Tyr Arg Ala Glu Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Gln Ala Ser Leu Ile Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Lys His Leu Ser Arg Pro Lys Val Thr Ile Asp Arg Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr Cys Val Ile Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asp Gln Asp Gly Glu Asn Val Thr Tyr Ser Trp Lys Ala Val Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser Ser Met Val</p>
SEC ID nº: 5	<p>Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser</p>

SEC ID nº:	Secuencia de aminoácidos
SEC ID nº: 6	<p>Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr</p>
	<p>Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys</p>

5 A algunas dosis, se aprecian efectos aditivos; a otras dosis, se aprecian efectos sinérgicos. En algunas formas de realización, el efecto sinérgico permite administrar uno o más agentes terapéuticos combinados con uno o más anticuerpos antiCS1 a una dosis reducida, manteniendo al mismo tiempo la eficacia. Dado que los efectos secundarios asociados a la utilización de estos agentes dependen de la dosis, la utilización de las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria puede reducir los efectos secundarios perjudiciales observados en los regímenes de tratamiento convencionales y nuevos utilizados para tratar MM cuando estos agentes se administran a su dosis recomendada.

10 En otras formas de realización, el efecto sinérgico permite administrar uno o más agentes terapéuticos combinados con uno o más anticuerpos antiCS1 a la dosis aprobada, pero con mayor eficacia que la esperada.

15 Pueden administrarse composiciones para el tratamiento de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma latente, MM asintomático y MM sintomático, que comprenden desde recién diagnosticados a recidivante/resistentes al tratamiento en fase tardía. La administración de las composiciones suele producir una reducción de la proteína M en el suero o la orina de tal manera que se observa una estabilización, ningún cambio, mínimo, parcial o respuesta completa tal como define el grupo europeo para el trasplante de sangre y médula ósea (EBMT).

20 **Composiciones farmacéuticas**

En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que son beneficiosas en la reducción de la masa tumoral y/o en la regresión de crecimiento tumoral, en los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple. Además, las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para tratar otras enfermedades caracterizadas por la presencia de la proteína monoclonal (proteína M, paraproteína) en el suero o la orina.

En algunas formas de realización, los diversos componentes de las composiciones se proporcionan por separado. Por ejemplo, se puede proporcionar un anticuerpo antiCS1 en una primera composición farmacéutica, y proporcionar un agente terapéutico en una segunda composición. Cuando la composición comprende dos o más agentes terapéuticos, se puede proporcionar un anticuerpo antiCS1 en una primera composición farmacéutica, se puede proporcionar un agente terapéutico en una segunda composición y el otro agente terapéutico se puede proporcionar en una tercera composición. En otras formas de realización, un anticuerpo antiCS1 puede proporcionarse en una composición farmacéutica y los agentes terapéuticos se pueden combinar y proporcionar en una segunda composición farmacéutica. Todavía en otras formas de realización, puede proporcionarse una composición, que comprende un anticuerpo antiCS1 y uno o más agentes terapéuticos.

En las formas de realización típicas, un anticuerpo antiCS1 está presente en una composición farmacéutica en una concentración suficiente para permitir la administración intravenosa de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg. En algunas formas de realización, la concentración de un anticuerpo antiCS1 adecuado para su utilización en las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria comprende de manera no limitativa por lo menos aproximadamente 0,5 mg/kg, por lo menos aproximadamente 0,75 mg/kg, por lo menos aproximadamente 1 mg/kg, por lo menos aproximadamente 2 mg/kg, por lo menos aproximadamente 2,5 mg/kg, por lo menos aproximadamente 3 mg/kg, por lo menos aproximadamente 4 mg/kg, por lo menos aproximadamente 5 mg/kg, por lo menos aproximadamente 6 mg/kg, por lo menos aproximadamente 7 mg/kg, por lo menos aproximadamente 8 mg/kg, por lo menos aproximadamente 9 mg/kg, por lo menos aproximadamente 10 mg/kg, por lo menos aproximadamente 11 mg/kg, por lo menos aproximadamente 12 mg/kg, por lo menos aproximadamente 13 mg/kg, por lo menos aproximadamente 14 mg/kg, por lo menos aproximadamente 15 mg/kg, por lo menos aproximadamente 16 mg/kg, por lo menos aproximadamente 17 mg/kg, por lo menos aproximadamente 18 mg/kg, por lo menos aproximadamente 19 mg/kg y por lo menos aproximadamente 20 mg/kg.

Los anticuerpos antiCS1 se pueden administrar en regímenes de una sola o múltiples dosis. Generalmente, un

anticuerpo antiCS1 se administra durante un período de tiempo desde aproximadamente 1 a 24 horas, pero suele administrarse durante un período desde aproximadamente 1 a 2 horas. Las dosis se pueden repetir desde alrededor de 1 a 4 semanas o más, para un total de 4 o más dosis. Las dosis se suelen repetir una vez cada semana, una vez cada dos semanas o una vez al mes para un mínimo de 4 dosis a un máximo de 52 dosis.

La determinación de la dosis eficaz, del número total de dosis y de la duración del tratamiento con un anticuerpo antiCS1 resultará evidente para los expertos en la materia, y puede determinarse mediante un estudio habitual de aumento de la dosis para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) (véase, por ejemplo, Richardson *et al.*, 2002, *Blood*, 100 (9):3063-3067).

En algunas formas de realización, se administran uno o más agentes terapéuticos combinados con un anticuerpo antiCS1. Los agentes se pueden administrar simultáneamente, antes o después de la administración de un anticuerpo antiCS1.

En algunas formas de realización, un anticuerpo antiCS1 se administra antes de la administración de los agentes terapéuticos. Por ejemplo, el anticuerpo antiCS1 se puede administrar aproximadamente 0 a 60 días antes de la administración de los agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, un anticuerpo antiCS1, tal como HuLuc63, se administra desde aproximadamente 30 minutos hasta 1 hora antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 1 hora hasta 2 horas antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 2 horas hasta 4 horas antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 4 horas hasta 6 horas antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 6 horas hasta 8 horas antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 8 horas hasta 16 horas antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 16 horas hasta 1 día antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 1 a 5 días antes de la la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 5 a 10 días antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 10 a 15 días antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 15 a 20 días antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 20 a 30 días antes de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 30 a 40 días antes de la administración de los agentes terapéuticos, y desde aproximadamente 40 a 50 días antes de la administración de la terapéutica agentes, o desde aproximadamente 50 a 60 días antes de la administración de los agentes terapéuticos.

En algunas formas de realización, el anticuerpo antiCS1 se administra simultáneamente con la administración de los agentes terapéuticos.

En algunas formas de realización, un anticuerpo antiCS1 se administra después de la administración de los agentes terapéuticos. Por ejemplo, un anticuerpo antiCS1, tal como HuLuc63, se puede administrar aproximadamente de 0 a 60 días después de la administración de los agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, el HuLuc63 se administra desde aproximadamente 30 minutos hasta 1 hora después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 1 hora hasta 2 horas después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 2 horas hasta 4 horas después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 4 horas hasta 6 horas después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 6 horas hasta 8 horas después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 8 horas hasta 16 horas después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 16 horas hasta 1 día después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 1 a 5 días después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 5 a 10 días después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 10 a 15 días después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 15 a 20 días después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 20 a 30 días después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 30 a 40 días después de la administración de los agentes terapéuticos, y desde aproximadamente 40 a 50 días después de la administración de los agentes terapéuticos, o desde aproximadamente 50 a 60 días después de la administración de los agentes terapéuticos.

Los agentes terapéuticos que se pueden utilizar combinados con los anticuerpos antiCS1 descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, agentes dirigidos, agentes de quimioterapia convencional, agentes de terapia hormonal, y agentes de asistencia complementaria. Uno o más agentes terapéuticos de las diferentes clases, por ejemplo, dirigido, quimioterapéutico convencional, hormonal y de asistencia complementaria y/o subclases pueden combinarse en las composiciones descritas en la presente memoria. Las diversas clases descritas en la presente memoria se pueden dividirse además en subclases. A título de ejemplo, los agentes dirigidos pueden dividirse en un número de subclases diferentes en función de su mecanismo de actuación. Como resulta evidente para los expertos en la materia, los agentes pueden tener más de un mecanismo de actuación, y por lo tanto, se pueden clasificar en una o más subclases. Para las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria, se han identificado las siguientes subclases: antiangiogénos, inhibidores de señalización del factor de crecimiento, inmunomoduladores, inhibidores de la síntesis de proteínas, inhibidores de plegamiento y/o degradación, inhibidores de la expresión génica, agentes proapoptóticos, agentes que inhiben la transducción de

señales y agentes con "otros" mecanismos de actuación. Por lo general, el mecanismo de actuación de los agentes incluidos en "otra" subclase se desconoce o está poco caracterizado.

5 Por ejemplo, en algunas formas de realización, los agentes dirigidos, tales como bevacizumab, sutinib, sorafenib, 2-metoxiestradiol o 2ME2, finasunato, PTK787, vandetanib, aflibercept, volociximab, etaracizumab (MEDI-522), cilengtida, erlotinib, cetuximab, panitumumab, gefitinib, trastuzumab, TKI258, CP-751.871, atacicept, rituximab, alemtuzumab, aldesleucina, atlizumab, tocilizumab, temsirolimus, everolimus, NPI-1387, MLNM3897, HCD122, SGN-40, HLL1, huN901-DM1, atiprimod, natalizumab, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, tanespimicina, mesilato de saquinavir, ritonavir, mesilato de nelfinavir, sulfato de indinavir, belinostat, LBH589, mapatumumab, lexatumumab, AMG951, ABT-737, oblimersen, plitidepsina, SCIO-469, P276-00, enzastaurina, tipifarnib, perifosina, imatinib, dasatinib, lenalidomida, talidomida, simvastatina y celecoxib se pueden combinar con un anticuerpo antiCS1, como HuLuc63 y utilizarse para tratar pacientes con MM.

15 A título de otro ejemplo, los agentes quimioterapéuticos convencionales, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, oxaliplatino, carboplatino cisplatino, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, uramustine, clorambucilo, carmustina, mecloetamina, tiotepa, busulfán, temozolomida, la dacarbazina), agentes antimetabólicos (por ejemplo, gemcitabina, arabinósido de citosina, Ara-C, capecitabina, 5FU (5-fluorouracilo), azatioprina, mercaptopurina (6-MP), 6-tioguanina, aminopterina, pemetrexed, metotrexato), alcaloides vegetales y terpenoides (por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, vinblastina vincristina, vinorelbina, vindesina, etopósido, VP-16, tenipósido, irinotecán o topotecán), antibióticos antitumorales (por ejemplo, dactinomicina, doxorubicina, doxorubicina liposómica, daunorubicina, daunomicina, epirubicina, mitoxantrona, adriamicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina C, carminomicina, esperamicinas) y otros agentes (por ejemplo, darinaparsina) se pueden combinar con un anticuerpo antiCS1, tal como HuLuc63 y utilizarse para tratar MM.

25 A título de otro ejemplo, agentes hormonales tales como anastrozol, letrozol, goserelina, tamoxifeno, dexametasona, prednisona y prednisolona se puede combinar con un anticuerpo antiCS1, tal como HuLuc63 y utilizar para tratar MM.

30 A título de otro ejemplo, los agentes de asistencia complementaria tales como pamidronato, ácido zoledónico, ibandronato, nitrato de galio, denosumab, darbepotina alfa, epoetina alfa, eltrombopag y pegfilgrastim se pueden combinar con un anticuerpo antiCS1, como HuLuc63 y utilizar para tratar MM.

35 Se pueden administrar agentes terapéuticos de cualquier manera que el médico considere apropiada y se suelen proporcionar en intervalos de dosis eficaces generalmente aceptados, tales como los descritos en la Physician Desk Reference, 56^a ed. (2002), Editorial Medical Economics, New Jersey. En otras formas de realización, puede realizarse un estudio habitual de aumento de la dosis para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) (véase, por ejemplo, Richardson, *et al.* 2002, *Blood*, 100 (9):3063-3067).

40 En algunas formas de realización, pueden utilizarse dosis menores que la dosis eficaz generalmente aceptada de un agente terapéutico. Por ejemplo, en diversas formas de realización, la composición comprende una dosis inferior a aproximadamente 10% a 75% del intervalo de dosis eficaz generalmente aceptada. En algunas formas de realización, se utiliza por lo menos aproximadamente 10% o menos del intervalo de dosis eficaz generalmente aceptado, por lo menos aproximadamente 15% o menos, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30% o menos, por lo menos aproximadamente 40% o menos, por lo menos aproximadamente 50% o menos, por lo menos aproximadamente 60% o menos, por lo menos aproximadamente 75% o menos y por lo menos aproximadamente 90%.

50 Los agentes terapéuticos se pueden administrar por separado o secuencialmente, o en una mezcla con otros agentes terapéuticos, como se describe a continuación. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral, por vía intravenosa, por vía general por inyección intramuscular, subcutánea, intratecal o intraperitoneal.

55 En algunas formas de realización, los agentes terapéuticos proporcionados en la composición o composiciones farmacéutica(s) se seleccionan de entre el grupo que consiste en dexametasona, talidomida, vincristina, carmustina (BCNU), melfalán, ciclofosfamida, prednisona, doxorubicina, cisplatino, etopósido, bortezomib, lenalidomida, ara-C y/o combinaciones de los mismos.

En determinadas formas de realización, sin embargo, la composición farmacéutica no comprende bortezomib y/o lenalidomida.

60 Por consiguiente, en algunas formas de realización, se proporcionan dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona.

65 En algunas formas de realización, se proporcionan por lo menos dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona y talidomida. En algunas formas de realización,

la dexametasona y la talidomida se proporcionan por separado, de tal manera que se proporcionan un total de tres composiciones farmacéuticas: una primera que comprende un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63, una segunda que comprende dexametasona y una tercera que comprende talidomida.

5 En algunas formas de realización, se proporcionan por lo menos dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de vincristina, doxorubicina y dexametasona (por ejemplo, VAD). En algunas formas de realización, doxorubicina, vincristina y dexametasona se proporcionan por separado. Siempre que los agentes mantienen su eficacia, pueden prepararse composiciones que comprenden otras combinaciones de
10 agentes dependiendo, en parte, de la dosis, de la vía de administración, y de si los agentes se proporcionan en forma sólida, semisólida o líquida. Por ejemplo, se pueden realizar un total de tres composiciones: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63, una segunda que comprende dexametasona y una tercera que comprende vincristina y doxorubicina.

15 En algunas formas de realización, se proporcionan por lo menos dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de inyección de liposomas de doxorubicina HCl, vincristina y dexametasona (por ejemplo, DVd). Siempre que los agentes mantienen su eficacia, las composiciones que comprenden otras combinaciones de agentes pueden prepararse dependiendo, en parte, de la dosis, de la vía de
20 administración y de si los agentes se proporcionan en forma sólida, semisólida o líquida. Por ejemplo, un total de tres composiciones se pueden preparar: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63, una segunda que comprende inyección de liposomas de doxorubicina HCl, y una tercera que comprende vincristina y dexametasona.

25 En algunas formas de realización, se proporcionan dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63 y una segunda una que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ciclofosfamida.

30 En algunas formas de realización, se proporcionan por lo menos dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido (por ejemplo, DT-PACE). Siempre que los agentes mantienen su eficacia, se pueden preparar composiciones que comprenden otras combinaciones, dependiendo en parte, de la dosis, de la vía de administración, y de si los agentes se proporcionan en forma sólida, semisólida o líquida. A título de ejemplo, podrían proporcionarse dexametasona y talidomida en una composición y cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido en otra composición.
35

40 En algunas formas de realización, se proporcionan por lo menos dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de vincristina, doxorubicina, dexametasona y ciclofosfamida. Siempre que los agentes mantengan su eficacia, se pueden preparar composiciones que comprenden otras combinaciones, dependiendo en parte, de la dosis, de la vía de administración y de si los agentes se proporcionan en forma sólida, semisólida o líquida. A título de ejemplo, podrían proporcionarse vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida como una composición y dexametasona como una segunda.
45

50 En algunas formas de realización, se proporcionan por lo menos dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de inyección de liposomas de doxorubicina HCl, vincristina, dexametasona y talidomida. Siempre que los agentes mantengan su eficacia, se pueden preparar composiciones que comprenden otras combinaciones, dependiendo en parte, de la dosis, de la vía de administración, y de si los agentes se proporcionan en forma sólida, semisólida o líquida. A título de ejemplo, podría proporcionarse vincristina, dexametasona y talidomida como una composición de inyección de liposomas de doxorubicina HCl como una segunda.

55 En algunas formas de realización, se proporcionan por lo menos dos composiciones farmacéuticas: una primera que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo antiCS1 tal como HuLuc63 y una segunda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de inyección de liposomas de doxorubicina HCl y bortezomib. Siempre que los agentes mantengan su eficacia, se pueden preparar composiciones que comprenden otras combinaciones, dependiendo en parte, de la dosis, de la vía de administración, y de si los agentes se proporcionan
60 en forma sólida, semisólida o líquida. A título de ejemplo, se pueden proporcionar una inyección de liposomas de doxorubicina HCl como una composición y bortezomib como una segunda.

65 En algunas formas de realización, los agentes con el mismo mecanismo de actuación como un anticuerpo antiCS1, tal como HuMax-CD38 (Genmab) pueden proporcionarse en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden agentes terapéuticos con un mecanismo de actuación que difiere de un anticuerpo antiCS1. Por ejemplo, agentes dirigidos que inhiben la angiogenia, incluyendo, pero sin limitarse a, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, 2-metoxiestradiol o 2ME2, finasunato, PTK787, vandetanib, aflibercept, volociximab, etaracizumab (MEDI-522), cilengitide, se puede utilizar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, los agentes que inhiben la señalización del factor de crecimiento, incluyendo, pero sin limitarse a, erlotinib, cetuximab, panitumumab, gefitinib, trastuzumab, TKI258, CP-751.871, atacicept, pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, pueden utilizarse inmunomoduladores, incluyendo, pero sin limitarse a, rituximab, alemtuzumab, aldesleucina, atilizumab, tocilizumab, temsirolimus, everolimus, NPI-1387, MLNM3897, HCD122, SGN-40, HLL1, huN901-DM1, atiprimod, natalizumab, en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, los agentes que inhiben la síntesis, el plegamiento o la degradación de proteínas, incluyendo, pero sin limitarse a, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, tanespimicina, mesilato de saquinavir, ritonavir, mesilato de nelfinavir, sulfato de indinavir, se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, los agentes que inhiben la expresión génica, incluyendo pero sin limitarse a, belinostat, LBH589, se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, los agentes proapoptóticos incluyendo, pero sin limitarse a, mapatumumab, lexatumumab, AMG951, ABT-737, oblimersen, plitidepsin, se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, los agentes que inhiben la transducción de la señal incluyendo, pero sin limitarse a, SCIO-469, P276-00, enzastaurina, tipifamib, perifosina, imatinib, se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. En otras formas de realización, los agentes con otros mecanismos de actuación, incluyendo pero sin limitarse a, dasatinib, lenalidomida, talidomida, simvastatina y celecoxib se puede utilizar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas pueden existir en formas galénicas sólidas, semisólidas o líquidas (por ejemplo, suspensiones o aerosoles). Las composiciones se suelen administrar en formas galénicas unitarias adecuadas para la administración única de cantidades de dosis precisas. Por ejemplo, un anticuerpo antiCS1 se pueden envasar en dosis que varían desde aproximadamente 1 a 1000 mg. En algunas formas de realización, un anticuerpo antiCS1 se envasa en una dosificación de por lo menos aproximadamente 1 mg, por lo menos aproximadamente 10 mg, por lo menos aproximadamente 20 mg, por lo menos aproximadamente 50 mg, por lo menos aproximadamente 100 mg, por lo menos aproximadamente 200 mg, por lo menos aproximadamente 300 mg, por lo menos aproximadamente 400 mg, por lo menos aproximadamente 500 mg, por lo menos aproximadamente 750 mg o por lo menos aproximadamente 1000 mg.

Las composiciones también pueden incluir, dependiendo de la formulación deseada portadores o diluyentes inocuos, farmacéuticamente aceptables, que se definen como vehículos comúnmente utilizados para formular composiciones farmacéuticas para la administración animal o humana. El diluyente se selecciona de manera que no afecte a la actividad biológica de la combinación. Los ejemplos de dichos diluyentes son agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank.

Además, la composición o formulación farmacéutica también puede incluir otros portadores, adyuvantes, o estabilizantes inocuos, no terapéuticos, no inmunógenos y similares. Las cantidades eficaces de dicho diluyente o vehículo, serán aquellas cantidades que son eficaces para obtener una formulación farmacéuticamente aceptable en cuanto a la solubilidad de los componentes o la actividad biológica.

Utilización de las composiciones farmacéuticas para tratar el mieloma múltiple

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son de utilización en el tratamiento del MM. Por lo general, las composiciones pueden utilizarse para tratar la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), el mieloma latente, el MM asintomático y el MM sintomático, que comprenden desde recién diagnosticados a recidivantes/resistentes al tratamiento en fase tardía.

Las composiciones se pueden combinar con otras estrategias de tratamiento, es decir, el trasplante autólogo de células madre y el trasplante alogeneico de células efectoras, para desarrollar una estrategia de tratamiento eficaz, basada en la fase de mieloma que se está tratando (véase, por ejemplo, Multiple Mieloma Research Foundation, Multiple Mieloma: Stem Cell Transplantation 1-30 (2004); patentes US nº 6.143.292 y nº 5.928.639, Igarashi, *et al.* *Blood* 2004, 104 (1): 170-177, Maloney, *et al.* 2003, *Blood*, 102 (9): 3447-3454, Badros, *et al.* 2002, *J. Clin. Oncol.*, 20:1295-1303, Tricot, *et al.* 1996, *Blood*, 87 (3) :1196-1198).

El sistema de estadificación más ampliamente utilizado desde 1975 ha sido el sistema de Durie-Salmon, en el que la fase clínica de la enfermedad (fase I, II o III) se basa en cuatro mediciones (véase, por ejemplo, Durie y Salmon, 1975, *Cancer*, 36:842-854). Estas cuatro mediciones son: (1) concentraciones de proteína monoclonal (M) proteína (conocida también como paraproteína) en el suero y/o la orina, (2) número de lesiones óseas líticas, (3) valores de hemoglobina, y (4) concentraciones de calcio en el suero. Estas tres fases pueden dividirse más según la función renal, clasificadas como A (función renal relativamente normal, valor de creatinina en el suero < 2,0 mg/dl) y B (función renal anormal, valor de creatinina \geq 2,0 mg/dl). Una nueva alternativa, más sencilla es el Sistema

Internacional de Estadificación (ISS) (véase, por ejemplo, Greipp *et al.*, 2003. "Development of an international prognostic index (IPI) for myeloma: report of the international myeloma working group", The Hematology). La ISS se basa en la evaluación de los resultados de dos análisis de sangre, beta2-microglobulina (β_2 -M) y albúmina, que separa los pacientes en tres grupos de pronóstico independientemente del tipo de terapia.

5 La administración de las composiciones farmacéuticas en determinados intervalos de dosis y vías suele provocar una respuesta beneficiosa como se define por el grupo europeo para trasplante de sangre y de médula ósea (EBMT). La Tabla 2 enumera los criterios de EBMT para la respuesta.

Tabla 2	
Criterios de EBMT/IBMTR/ABMTR ¹ para la respuesta	
Respuesta completa	No se detectó proteína M en el suero o la orina por inmunofijación durante un mínimo de 6 semanas y menos de 5% de células plasmáticas en la médula ósea
Respuesta parcial	> 50% de reducción en la concentración de proteína M sérica y/o 90% de reducción en la excreción de cadena ligera libre en la orina o reducción a < 200 mg/24 h durante 6 semanas ²
Respuesta mínima	25-49% de reducción de concentración de proteína M en el suero y/o 50-89% de reducción en la excreción de cadena ligera libre en la orina que todavía supera 200 mg/24 h durante 6 semanas ³
Sin cambios	No cumple los criterios o la respuesta mínima o enfermedad evolutiva
Estable	Sin pruebas de continuación de daño orgánico o tisular relacionado con el mieloma, <25% de cambio en las concentraciones de proteína M y excreción de la cadena ligera durante 3 meses
Enfermedad evolutiva	Daño orgánico o tisular relacionado con el mieloma que continúa a pesar de la terapia o su reaparición en fase de estabilización, > 25% de aumento la concentración de proteína M en el suero (> 5 g/l) y/o un aumento > 25% en la concentración de proteína M en la orina (> 200 mg/24 h) y/o > 25% de aumento en células de plasma de médula ósea (por lo menos 10% en términos absolutos) ²
Recaída	Reaparición de la enfermedad en pacientes previamente a la respuesta completa, incluyendo la detección de paraproteína por inmunofijación

10 ¹EBMT: grupo europeo para trasplante de de sangre y médula ósea; IBMTR: registro Internacional de trasplante de médula ósea; ABMTR: registro de trasplante autólogo de sangre y médula ósea.

15 ²Para los pacientes con mieloma no secretor sólo, se necesita una reducción de las células plasmáticas en la médula ósea de > 50% del número inicial (respuesta parcial) o del 25-49% del número inicial (respuesta mínima).

³En el mieloma no secretor, las células plasmáticas de la médula ósea deberían aumentar > 25% y por lo menos el 10% en términos absolutos; el examen MRI puede ser útil en los pacientes seleccionados.

20 Los criterios adicionales que pueden ser utilizados para medir el resultado de un tratamiento incluyen "respuesta casi completa" y "respuesta parcial muy buena". Una "respuesta casi completa" se define como los criterios para una "respuesta completa" (RC), pero con una prueba de inmunofijación positiva. Una "respuesta parcial muy buena" se define como una disminución mayor del 90% de la proteína M (véase, por ejemplo, Multiple Myeloma Research Foundation, Multiple Mieloma: *Treatment Overview* 9 (2005)).

25 El grado en que la administración de las composiciones provoca una respuesta en un individuo que manifiesta clínicamente por lo menos un síntoma asociado al MM, depende, en parte, de la gravedad de la enfermedad, por ejemplo, fase I, II o III, y, en parte, de si se ha diagnosticado recientemente al paciente o tiene MM resistente al tratamiento en fase tardía. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una respuesta completa.

30 En otras formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una respuesta parcial muy

buena o una respuesta parcial.

En otras formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una respuesta mínima.

- 5 En otras formas de realización, la administración de la composición farmacéutica evita la evolución de la enfermedad, provocando una respuesta clasificada como "sin cambio" o "estable" por el EBMT.

10 Las vías de administración y los intervalos de dosificación para las composiciones que comprenden un anticuerpo antiCS1 como HuLuc63 y uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de personas diagnosticadas con MM, se pueden determinar utilizando técnicas convencionales, tales como un estudio de aumento de dosis convencional para identificar la DMT (véase, por ejemplo, Richardson, *et al.* 2002, *Blood*, 100 (9):3063-3067).

15 Los anticuerpos antiCS1 se suelen administrar por vía intravenosa. La administración de los otros agentes terapéuticos descritos en la presente memoria puede ser por cualesquier medios conocidos en la técnica. Dichos medios incluyen la administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y sublingual) o parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y dependerá, en parte, de la forma galénica disponible. Por ejemplo, los agentes terapéuticos que están disponibles en formato de comprimido o cápsula se suelen administrar por vía oral. Sin embargo, la administración oral generalmente requiere la administración de una dosis mayor que la administración intravenosa. La determinación de la vía real de administración que es mejor en un caso concreto resulta evidente para los expertos en la materia, y, en parte, dependerá de la dosis necesaria frente al número de veces al mes que se requiere la administración.

20 Los factores que afectan a la dosis seleccionada de un anticuerpo antiCS1 y los agentes terapéuticos utilizados en las composiciones y los procedimientos descritos en la presente memoria, incluyen, pero no están limitados a, el tipo de agente, la edad, peso y estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y el criterio del médico o profesional que administra la terapia. Generalmente, la dosis seleccionada debe ser suficiente para que no produzca cambio alguno, pero preferentemente produce por lo menos un cambio mínimo. Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es la que proporciona una respuesta objetivamente identificable, por ejemplo, estabilización, ningún cambio, mínima, parcial o completa, observado por el médico u otro observador cualificado, y tal como se define por el EBMT.

25 Generalmente, un anticuerpo antiCS1 se administra como una composición separada de la composición (s) que comprende los agentes terapéuticos. Como se expuso anteriormente, los agentes terapéuticos pueden administrarse cada uno como una composición separada, o combinados en una mezcla y administrarse como una única composición combinada. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden un anticuerpo antiCS1 y uno o más agentes terapéuticos se administran simultáneamente. En otras formas de realización, un anticuerpo antiCS1 se pueden administrar antes de la administración de la composición o composiciones que comprenden el/los agente(s) terapéutico(s). Incluso en otras formas de realización, un anticuerpo antiCS1 se administra después de la administración de la composición o composiciones que comprenden el/los agente(s) terapéutico(s).

30 En aquellas formas de realización en las que se administra un anticuerpo antiCS1 antes o después de la administración de los agentes terapéuticos, la determinación de la duración entre la administración de un anticuerpo antiCS1 y la administración de los agentes resultará evidente para los expertos en la materia, y depende en parte de la dosis necesaria frente al número de veces al mes que se requiere la administración.

35 Las dosis de anticuerpos antiCS1 utilizadas en los procedimientos descritos en la presente memoria suelen estar comprendidas en el intervalo entre 0,5 mg/kg y 20 mg/kg. Las dosis óptimas para los agentes terapéuticos son las dosis eficaces generalmente aceptadas, tales como las descritas en la Physician Desk Reference, 56^a ed. (2002), Publisher Medical Economics, New Jersey. Las dosis óptimas para los agentes no descritos en la Physician Desk Reference puede determinarse utilizando un estudio de aumento de la dosis normal para identificar la DMT (véase, por ejemplo, Richardson, *et al.* 2002, *Blood*, 100 (9):3063-3067).

40 En algunas formas de realización, un anticuerpo antiCS1 está presente en una composición farmacéutica en una concentración, o en un porcentaje en peso/volumen, o en una cantidad en peso, adecuados para la administración intravenosa a una velocidad de dosificación de por lo menos aproximadamente 0,5 mg/kg, por lo menos aproximadamente 0,75 mg/kg, por lo menos aproximadamente 1 mg/kg, por lo menos aproximadamente 2 mg/kg, por lo menos aproximadamente 2,5 mg/kg, por lo menos aproximadamente 3 mg/kg, por lo menos aproximadamente 4 mg/kg, por lo menos aproximadamente 5 mg/kg, por lo menos aproximadamente 6 mg/kg, por lo menos aproximadamente 7 mg/kg, por lo menos aproximadamente 8 mg/kg, por lo menos aproximadamente 9 mg/kg, por lo menos aproximadamente 10 mg/kg, por lo menos aproximadamente 11 mg/kg, por lo menos aproximadamente 12 mg/kg, por lo menos aproximadamente 13 mg/kg, por lo menos aproximadamente 14 mg/kg, por lo menos aproximadamente 15 mg/kg, por lo menos aproximadamente 16 mg/kg, por lo menos aproximadamente 17 mg/kg, por lo menos aproximadamente 18 mg/kg, por lo menos aproximadamente 19 mg/kg y por lo menos aproximadamente 20 mg/kg.

Ejemplos

Ejemplo 1: HuLuc63 combinado con dexametasona

5 La dexametasona (Dex) es un corticoesteroide muy utilizado para el tratamiento del MM en varias líneas de terapia. La Dex se ha utilizado como monoterapia o combinada con varios agentes, que incluyen lenalidomida, talidomida, velcade o como parte del régimen VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona) o del régimen liposómico Dvd con doxorubicina, vincristina, dexametasona de corta duración. El mecanismo de actuación de Dex implica la inducción directa de la apoptosis de células de mieloma por activación de las caspasas (Chauhan *et al.*, 1997. *Oncogene* 15:837-843; Chauhan *et al.*, 1997, *J. Biol. Chem.* 272, 29995-29997; Chauhan *et al.*, 2001. *J. Biol. Chem.*, 276: 10 24453-24456).

El efecto del tratamiento con HuLuc63 y Dex sobre la expresión de CS1 en estirpes celulares de MM y sobre tumores de xenotrasplantes de ratón se examinó por citometría de flujo e inmunohistoquímica, respectivamente.

15 Modelo de ratón de xenotrasplante *in vivo*: Procedimientos y resultados

Se inocularon ratones hembra IcrTac:ICR-Prkdcscid de seis a ocho semanas de vida adquiridos en Taconic Farms (Germantown, NY) con 1×10^7 células OPm2 o L363 (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Alemania) en el costado inferior derecho. Se realizaron calibraciones dos veces a la semana para calcular el volumen del tumor utilizando la fórmula siguiente: $L \times W \times H/2$, en la que L (longitud) es el lado más largo del tumor en el plano del lomo del animal, W (anchura) es la medición más larga perpendicular a la longitud y en el mismo plano y H (altura) se toma en el punto más alto perpendicular al lomo del animal. Cuando los tumores alcanzaban un tamaño medio de aproximadamente 100 mm^3 , los animales se distribuyeron al azar en 3 grupos de 8 a 10 ratones cada uno y se trataron con 1 ó 10 mg/kg de HuLuc63 o anticuerpo control de isotipo administrado por vía intraperitoneal dos veces a la semana durante un máximo de 6 dosis.

Se administró Dex por vía intraperitoneal a una dosis de 10 mg/kg dos veces a la semana durante 6 dosis como máximo.

Se hizo el seguimiento del crecimiento tumoral durante un período de 1 a 2 meses. El trabajo de investigación en el animal se llevó a cabo bajo las directrices del NIH ("Guide for the Care and Use of Laboratory Animals") utilizando los protocolos aprobados por IACUC en PDL BioPharma.

35 Se examinó la expresión proteica de CS1 en la estirpe celular OPM2 de mieloma múltiple. No se observó ningún cambio importante en la expresión de CS1 antes ni después del tratamiento con HuLuc63, Dex o con ambos agentes. Se probó la actividad antimieloma *in vivo* en la combinación de HuLuc63 con Dex. Los ratones portadores de tumor OPM2 se trataron con dosis subóptimas de HuLuc63 (1 mg/kg) o anticuerpo control de isotipo dos veces a la semana durante tres semanas. Se administró Dex dos veces a la semana a una dosis de 10 mg/kg para los ratones que recibieron anticuerpo control de isotipo o HuLuc63. Los resultados mostraron actividad antitumoral importante de HuLuc63 solo y combinado con Dex (véase, por ejemplo, la figura 1). Los ratones en el grupo de politerapia presentaban tumores considerablemente más pequeños que en el grupo de monoterapia con HuLuc63 (véase, por ejemplo, la figura 1).

45 **Ejemplo 2: HuLuc63 combinado con talidomida**

La talidomida (Thal) es un fármaco inmunomodulador que está aprobado actualmente para el tratamiento del MM combinado con Dex. El mecanismo de actuación de Thal no se entiende completamente, pero implica la inhibición de la angiogenia, la inhibición del crecimiento y la supervivencia de células de la estroma y células tumorales en la médula ósea, y la alteración de la producción de factores que influyen en la supervivencia de células de mieloma (tales como IL -6, IL-10, IL-4, IL-5, IL-12, IL-8, TNF-alfa).

Se examinó el efecto del tratamiento con HuLuc63 y Thal sobre la expresión de CS1 en estirpes celulares de MM y los tumores de xenotrasplantes de ratón por citometría de flujo e inmunohistoquímica, respectivamente, como se describió anteriormente.

Se examinó la expresión proteica de CS1 en la estirpe celular L363 de mieloma múltiple. No se observó ningún cambio importante en expresión de CS1 antes o después del tratamiento con HuLuc63, Thal o con ambos agentes. Se ensayó la actividad antimieloma *in vivo* en la combinación de HuLuc63 con Thal. Se trataron ratones L363 portadores de tumores con HuLuc63 o con anticuerpo control de isotipo dos veces por semana durante tres semanas a una dosis de 10 mg/kg. Se administró 50 mg/kg de Thal 5 días a la semana durante 15 dosis como máximo a los ratones que recibieron anticuerpo control de isotipo o HuLuc63. Se observó importante actividad antitumoral con HuLuc63 solo, Thal solo y HuLuc63 combinado con Thal (véase, por ejemplo, la figura 2). Los ratones en el grupo de tratamiento combinado presentaban tumores más pequeños en comparación con los grupos de monoterapia de HuLuc63 y Thal (véase, por ejemplo, la figura 2).

Ejemplo 3: HuLuc63 combinado con talidomida/dexametasona

La politerapia de Tal/Dex está actualmente aprobada para el tratamiento de vanguardia de pacientes con MM. Se ensayó la actividad antimieloma *in vivo* para la combinación de HuLuc63 con Tal/Dex como se describió anteriormente. El efecto de Tal/Dex tratamiento sobre la expresión de CS1 en estirpes celulares de MM y los tumores de xenotrasplantes de ratón se examinó por inmunohistoquímica como se describió anteriormente.

Los ratones L363 portadores de tumores se trataron con HuLuc63 o con anticuerpo control de isotipo dos veces por semana durante tres semanas a una dosis de 10 mg/kg. Se les administró Thal 5 días a la semana a una dosis de 50 mg/kg para un máximo de 15 dosis de Dex y se administró dos veces a la semana a una dosis de 10 mg/kg para un máximo de 6 dosis a los ratones que recibieron anticuerpo control de isotipo o HuLuc63. Los resultados presentaban una importante actividad antitumoral de HuLuc63 solo, Thal/Dex solo y HuLuc63 combinado con Tal/Dex (véase por ejemplo, la figura 3). Los ratones en el grupo de tratamiento de politerapia HuLuc63/Thal/Dex presentaban los tumores más pequeños, presentando por término medio una disminución del 50 al 70% en el tamaño del tumor en comparación con la monoterapia con HuLuc63 o la terapia con Tal/Dex (véase por ejemplo, la figura 3).

Ejemplo 4: HuLuc63 combinado con Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al factor de crecimiento endotelial VEGF. Funciona inhibiendo el VEGF, lo que produce la inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores. El bevacizumab está aprobado actualmente para el tratamiento de tumores sólidos, incluyendo el cáncer colorrectal metastásico. El bevacizumab no está aprobado actualmente para su utilización en el tratamiento del MM.

Para determinar si un fármaco antiangiogénico puede aumentar los efectos antitumorales de HuLuc63, se probó la actividad antimieloma *in vivo* de una combinación de HuLuc63 con bevacizumab, como se describió anteriormente. Los ratones L363 portadores de tumores se trataron con HuLuc63, o anticuerpo control de isotipo dos veces por semana durante tres semanas a una dosis de 10 mg/kg. El bevacizumab se administra dos veces a la semana a una dosis de 0,5 mg/kg para un máximo de 6 dosis a los ratones que recibieron anticuerpo control de isotipo o HuLuc63. Se observó una importante actividad antitumoral de HuLuc63 solo y combinado con bevacizumab (véase por ejemplo, la figura 4). El bevacizumab solo no presentaba importante actividad antitumoral. Sin embargo, los ratones que recibieron la combinación de HuLuc63 con el bevacizumab presentaban tumores considerablemente más pequeños en comparación con el grupo de monoterapia con HuLuc63, lo que indica que HuLuc63 y bevacizumab pueden actuar sinérgicamente para provocar un efecto antimieloma.

Ejemplo 5: Tratamiento de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple

Pueden utilizarse estudios propuestos multicentro, de ensayo abierto, de dosis múltiples, de aumento de dosis para evaluar la combinación de HuLuc63 y uno o más agentes terapéuticos en pacientes con mieloma múltiple después de la 1ª, 2ª o 3ª recaída. HuLuc63 se debe administrar por inyección intravenosa (IV) en un máximo de cinco niveles de dosis que comprenden desde 2,5 mg/kg a 20 mg/kg en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Los pacientes recibirán HuLuc63 una vez a la semana, infundiéndose cada dosis durante 1 hora, una vez cada 10 días o una vez cada dos semanas, durante un mínimo de 4 dosis y un máximo de 52 dosis.

Las combinaciones de fármacos adecuadas para la administración con HuLuc63 incluyen, pero no se limitan a:

1) Melfalán + prednisona. El melfalán se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 8 mg/m²/d los días 1 a 4, durante un número máximo de 11 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 60 mg/m²/d los días 1 a 4, durante un número máximo de 11 ciclos;

2) Melfalán + prednisona + talidomida. El melfalán se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 8 mg/m²/d los días 1 a 4, durante un número máximo de 11 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 60 mg/m²/d los días 1 a 4, durante un número máximo de 11 ciclos. La talidomida se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 200 mg/d, durante un número máximo de 11 ciclos;

3) Melfalán + prednisona + lenalidomida. El melfalán se administrará en ciclos de 28 a 42 días, en dosis de 0,18 a 0,25 mg/kg durante 4 días cada 4 a 6 semanas, durante un número máximo de 9 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 28 a 42 días, en dosis de 2 mg/kg durante 4 días cada 4 a 6 semanas, durante un número máximo de 9 ciclos. La lenalidomida se administrará en ciclos de 28 a 42 días, en dosis de 5 a 10 mg/día, 1 a 21 días cada 4 a 6 semanas, durante un número máximo de 9 ciclos;

4) Melfalán + prednisona + bortezomib. El melfalán se administrará en ciclos de 42 días, a 9 mg/m²/día en los días 1 a 4, durante un número máximo de 4 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 42 días, 60 mg/m² en los días 1 a 4, durante un número máximo de 4 ciclos. El bortezomib se administrará en ciclos de 42 días, a 1,3 mg/m²/día en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32, durante un número máximo de 43 ciclos;

5) Talidomida + dexametasona. La talidomida se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 200 mg/d, durante un número máximo de 4 a 12 ciclos. La dexametasona se administrará a en dosis de 40 mg/día los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20, durante un número máximo de 4 a 12 ciclos;

5 6) Citoxán + prednisona. El citoxán se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 500 mg, una vez por semana, durante un número máximo de 6 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 100 mg/día, cada dos días, durante un número máximo de 6 ciclos;

10 7) Citoxán + prednisona + talidomida. El citoxán se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 50 mg dos veces al día durante 21 días, durante un número máximo de 7 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 100 mg/día, cada dos días, durante un número máximo de 7 ciclos. La talidomida se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 200 mg/d, durante un número máximo de 7 ciclos;

15 8) Citoxán + prednisona + lenalidomida. El citoxán se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 300 a 700 mg los días 1 y 8, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 50 mg/día cada dos días, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos. La lenalidomida se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 25 mg/día los días 1 a 21, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos;

20 9) Citoxán + dexametasona + lenalidomida. El citoxán se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 300 a 700 mg los días 1 y 8, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos. La dexametasona se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 40 mg los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos. La lenalidomida se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 25 mg/día los días 1 a 21, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos;

25 10) Citoxán + prednisona + bortezomib. El citoxán se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 300 mg los días 1, 8, 15 y 22, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos. La prednisona se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 100 mg cada dos días, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos. El bortezomib se administrará en ciclos de 28 días, en dosis de 1,5 mg/m²/día, los días 1, 8 y 15, durante un número máximo de 4 a 7 ciclos;

30 11) Bevacizumab. Bevacizumab se administrará en ciclos de 14 días, en dosis de 5 mg/kg, cada 2 semanas, durante un número máximo de 6 a 26 ciclos;

35 12) Tanespimicina + bortezomib. La tanespimicina se administrará en ciclos de 21 días, en dosis de 100 a 340 mg/m², dos veces a la semana durante 2 semanas, durante un máximo de 4 a 8 ciclos. El bortezomib se administrará en ciclos de 21 días, en dosis de 0,7 a 1,3 mg/m², dos veces a la semana durante 2 semanas, durante un número máximo de 4 a 8 ciclos;

40 13) Doxil + bortezomib. El doxil se administrará en ciclos de 21 días, en dosis de 30 mg/m²/día, el día 4, durante un número máximo de 4 a 8 ciclos. El bortezomib se administrará en ciclos de 21 días, en dosis de 1,3 mg/m², los días 1, 4, 8 y 11, durante un número máximo de 4 a 8 ciclos, y,

45 14) Dexametasona. La dexametasona se puede administrar en ciclos de 28 días, en dosis de 40 mg/día, los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20, durante un número máximo de 4 a 12 ciclos, o alternativamente, en ciclos de 28 días, en dosis de 40 mg/día durante 4 días, en ciclos de 28 días.

Las combinaciones de fármacos anteriores se pueden administrar por vía oral o por vía intravenosa.

50 Los criterios EBMT se evaluaron después de 8 a 12 semanas de tratamiento. Si un paciente padece una enfermedad evolutiva, se interrumpirá HuLuc63 y las demás combinaciones de medicamentos se puede retirar o continuar a discreción del investigador del centro. Si el paciente ha respondido o presenta la enfermedad estable la semana 8 a 12, la dosificación de HuLuc63 y la combinación de fármacos continuará durante de manera que se completan un máximo de 52 semanas de tratamiento se han completado o se produce la evolución de la enfermedad.

55 Aproximadamente de 15 a 30 pacientes en 5 cohortes se inscribirán para cada combinación de fármacos. Cada cohorte comenzará con 3 pacientes. Si no se observa toxicidad por dosis limitativa (TDL) en ningún paciente dentro de las 4 primeras semanas de tratamiento, se iniciará la inscripción en la próxima cohorte superior. Si un paciente tiene una TDL, se inscribirán 3 pacientes más en la cohorte. Si ningún otro paciente de la cohorte tiene TDL, puede proceder el aumento a la cohorte siguiente. Si un segundo paciente en una cohorte tiene TDL, se ha alcanzado la dosis máxima tolerada (DMT).

65 La toxicidad por dosis limitativa (TDL) se define utilizando los Common Toxicity Criteria Version 3.0 del National Cancer Center Institute (NCI CTCAE v3.0) como toxicidad hematológica de 4º grado o hiperbilirrubinemia, o una toxicidad de 3º grado en cualquier otro sistema que se considere relacionado con HuLuc63 o la combinación de HuLuc63 y cualquiera de los medicamentos presentados en la Tabla 1. Para el aumento de dosis a la cohorte siguiente, 3 pacientes evaluables deben completar sus primeras 4 semanas de tratamiento. Si se produce una TDL,

se acumularán otros tres pacientes evaluables. Se hará seguimiento a los pacientes por seguridad evaluando los casos adversos clasificados por NCI CTCAE v3.0 y a se hará seguimiento de la actividad clínica de los pacientes utilizando EBMT. La dosis máxima tolerada (DMT) se define como la dosis más alta estudiada para la que la incidencia de TDL es < 33%. La dosis máxima tolerada será HuLuc63 a 20 mg/kg en combinación con los fármacos a las dosis mencionadas anteriormente si no se observan toxicidades por dosis limitativas.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Anticuerpo IgG1 antiCS1 humanizado y uno o dos agentes terapéuticos para su utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento del mieloma múltiple, en los que dicho anticuerpo presenta la secuencia de la región variable de cadena pesada de la SEC. ID. nº 5 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la SEC. ID. nº 6, y en los que dichos uno o dos agentes terapéuticos son la dexametasona o la dexametasona y la talidomida.
- 10 2. Anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos para su utilización según la reivindicación 1, en los que dicho anticuerpo se administra por vía intravenosa a una dosis desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg.
- 15 3. Anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos para su utilización según la reivindicación 1 ó 2, en los que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una respuesta completa, definiéndose una respuesta completa como la ausencia de proteína M detectada en el suero o la orina por inmunofijación durante un mínimo de 6 semanas y menos de 5% de células plasmáticas en la médula ósea.
- 20 4. Anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos para su utilización según la reivindicación 1 ó 2, en los que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una disminución superior a 90% de la proteína M.
- 25 5. Anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos para su utilización según la reivindicación 1 ó 2, en los que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una reducción superior a 50% de la concentración de la proteína M sérica y/o una reducción de 90% de la excreción de cadena ligera libre en la orina o la reducción a menos de 200 mg/24h durante 6 semanas.
- 30 6. Anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos para su utilización según la reivindicación 1 ó 2, en los que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una reducción de 25 a 49% de la concentración de la proteína M sérica y/o una reducción de 50 a 89% de la excreción de cadena ligera libre en la orina que supera todavía 200 mg/24h durante 6 semanas.
- 35 7. Utilización de un anticuerpo IgG1 antiCS1 humanizado y uno o dos agentes terapéuticos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del mieloma múltiple, en la que dicho anticuerpo presenta la secuencia de la región variable de cadena pesada de la SEC. ID. nº 5 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de la SEC. ID. nº 6, y en la que dichos agentes terapéuticos son la dexametasona o la dexametasona y la talidomida.
- 40 8. Utilización según la reivindicación 7, en la que dicho anticuerpo se administra por vía intravenosa a una dosis desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg.
- 45 9. Utilización según la reivindicación 7 ó 8, en la que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una respuesta completa, definiéndose una respuesta completa como la ausencia de proteína M detectada en el suero o la orina por inmunofijación durante un mínimo de 6 semanas y menos de 5% de células plasmáticas en la médula ósea.
- 50 10. Utilización según la reivindicación 7 u 8, en la que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una disminución superior a 90% de la proteína M.
11. Utilización según la reivindicación 7 u 8, en la que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una reducción superior a 50% de la concentración de proteína M sérica y/o la reducción de 90% de la excreción de cadena ligera libre en la orina o una reducción a menos de 200 mg/24 h durante 6 semanas.
12. Utilización según la reivindicación 7 u 8, en la que dichos anticuerpo y uno o dos agentes terapéuticos provocan una reducción de 25 a 49% de la concentración de proteína M sérica y/o una reducción de 50 a 89% de la excreción de cadena ligera libre en la orina que supera todavía 200 mg/24 h durante 6 semanas.

