

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 953**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/195** (2006.01)

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2013 PCT/EP2013/069858**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14048921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2013 E 13766523 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2900232**

54 Título: **Combinaciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**25.09.2012 US 201261705172 P**  
**08.03.2013 US 201361774595 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.03.2018**

73 Titular/es:

**MORPHOSYS AG (100.0%)**  
**Semmelweisstrasse 7**  
**82152 Planegg, DE**

72 Inventor/es:

**ENDELL, JAN y**  
**ROJKJAER, LISA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 658 953 T3

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).

## DESCRIPCIÓN

Combinaciones y usos de los mismos

**Campo**

La presente divulgación describe una combinación farmacéutica de un anticuerpo anti-CD38 y melfalán.

**5 Antecedentes**

El mieloma múltiple es una neoplasia de los linfocitos B caracterizada por la acumulación latente en la médula ósea de células plasmáticas secretoras con un índice proliferativo bajo y una esperanza de vida prolongada. La enfermedad en última instancia ataca a los huesos y la médula ósea, lo que da como resultado múltiples tumores y lesiones por todo el sistema óseo.

10 Aproximadamente un 1% de todos los tipos de cáncer y un porcentaje ligeramente superior a un 10% de todas las neoplasias hematológicas se pueden atribuir al mieloma múltiple (MM). La incidencia del MM aumenta en la población de edad avanzada, siendo la edad mediana en el momento del diagnóstico de aproximadamente 61 años. Las terapias disponibles actualmente para el mieloma múltiple incluyen la quimioterapia tal como vincristina; BCNU, melfalán, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona o dexametasona, trasplante de células madre, Thalomid<sup>®</sup> (talidomida), Velcade<sup>®</sup> (bortezomib), Aredia<sup>®</sup> (pamidronato) y Zometa<sup>®</sup> (ácido zoledrónico). Los protocolos de tratamiento actuales, que incluyen agentes quimioterapéuticos combinados, proporcionan una tasa de remisión completa de aproximadamente solo un 5% y la supervivencia mediana es de aproximadamente 36-48 meses desde el momento del diagnóstico. Los avances recientes que utilizan quimioterapia en dosis elevadas seguida de trasplante autólogo de células mononucleares de sangre periférica o médula ósea han incrementado la tasa de remisión completa y la duración de la remisión. No obstante, la supervivencia global se ha prolongado solo ligeramente y no se ha obtenido evidencia de una cura. A la larga, los pacientes de MM a menudo recaen, incluso con la terapia de mantenimiento con interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ) solo o combinado con esteroides.

25 El CD38 es un ejemplo de un antígeno expresado en dichas células plasmáticas malignas. Las funciones que se atribuyen al CD38 incluyen tanto la mediación de receptores en eventos de adhesión y señalización como la actividad (ecto)enzimática. Como ectoenzima, el CD38 utiliza NAD<sup>+</sup> como sustrato para la formación de ADP-ribosa cíclica (ADPRc) y ADPR, pero también de nicotinamida y ácido nicotínico adenina dinucleótido fosfato (NAADP). Se ha mostrado que la ADPRc y la NAADP actúan como segundos mensajeros para la movilización de Ca<sup>2+</sup>. Al convertir el NAD<sup>+</sup> a ADPRc, el CD38 regula la concentración de NAD<sup>+</sup> extracelular y, por tanto, la supervivencia celular mediante la modulación de la muerte celular inducida por NAD (NCID). Además de la señalización mediante Ca<sup>2+</sup>, la señalización de CD38 tiene lugar mediante comunicación cruzada con los complejos receptores de antígenos de los linfocitos T y B u otros tipos de complejos receptores, p. ej., las moléculas del CMH, y de esta forma está implicado en varias respuestas celulares, pero también en la activación/inactivación y secreción de IgG.

35 Hoy en día existen varias estrategias para utilizar CD38 como diana descritas en la técnica. Por ejemplo, en los documentos WO1999/62526 (*Mayo Foundation*), WO200206347 (CruceCell Holland); US2002164788 (Jonathan Ellis); WO2005/103083, n.º de serie de EE. UU. 10/588.568, WO2006/125640, n.º de serie de EE. UU. 11/920.830 y WO2007/042309, n.º de serie de EE. UU. 12/089.806 (MorphoSys AG); WO2006099875, n.º de serie de EE. UU. 11/886.932 (Genmab) y WO08/047242, n.º de serie de EE. UU. 12/441.466 (Sanofi-Aventis) se describen anticuerpos específicos para CD38. Sin embargo, con el fin de mejorar la eficacia de los anticuerpos para CD38, se han descrito ya diferentes terapias combinadas de anticuerpos específicos para CD38 y otros agentes, p. ej., en el documento WO200040265, n.º de serie de EE. UU. 09/226.895 (*Research Development Foundation*); WO2006099875 y WO2008037257, n.º de serie 11/886.932 y 12/442.808 (Genmab); WO2012/041800 (MorphoSys AG) y WO2010061360, n.º de serie de EE. UU. 13/131.389, WO2010061359, n.º de serie de EE. UU. 13130867, WO2010061358, n.º de serie de EE. UU. 13130865 y WO2010061357, n.º de serie de EE. UU. 13/130.862 (Sanofi Aventis).

45 Sin embargo, muchas formas de cáncer que implican tumores que expresan CD38 tienen aún un mal pronóstico y las terapias actuales no son suficientes. Por tanto, existe una necesidad de métodos mejorados para tratar tales formas de cáncer.

**Compendio**

50 Sorprendentemente, se descubrió que la combinación de un anticuerpo anti-CD38 particular con melfalán mostraba un nivel sinérgico de lisis ósea reducida en un modelo clínicamente relevante de mieloma múltiple *in vivo*. Debido a sus sorprendentes efectos sinérgicos, esta combinación proporciona una estrategia mejorada y prometedor para el tratamiento del mieloma múltiple en seres humanos.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una combinación sinérgica de un anticuerpo específico para CD38 y melfalán. En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que

comprende un anticuerpo específico para CD38 y un agente alquilante de mostaza nitrogenada. Tales combinaciones son útiles para el tratamiento de tipos de cáncer que implican células tumorales tales como el mieloma múltiple.

5 El melfalán es un agente alquilante de mostaza nitrogenada, por tanto, otros agentes alquilantes de mostaza nitrogenada tales como ciclofosfamida, mecloretamina, uramustina, clorambucil, ifosfamida o bendamustina también pueden dar lugar a efectos sinérgicos cuando se utilicen combinados con un anticuerpo anti-CD38.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere al uso de las combinaciones sinérgicas de un anticuerpo anti-CD38 y un agente alquilante de mostaza nitrogenada para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda y/o leucemia linfocítica aguda.

10 Un aspecto de la presente divulgación comprende una combinación donde el anticuerpo específico para CD38 comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGDNLRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y melfalán. En algunos aspectos preferidos, la combinación se utiliza para  
15 el tratamiento del mieloma múltiple.

### Descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra el volumen óseo total medio por análisis MicroCT de cada uno de los grupos de estudio descritos en el Ejemplo 3. En cada grupo se utilizaron 3.0 mg/kg de MOR03087 y 4.0 mg/kg de melfalán.

20 La **Figura 2** muestra el volumen óseo total medio por análisis MicroCT de cada uno de los grupos de estudio descritos en el Ejemplo 3. En cada grupo se utilizaron 3.0 mg/kg de MOR03087 y 8.0 mg/kg de melfalán.

La **Figura 3** muestra la concentración de Proteína M media en sueros aislados a partir de ratones de un modelo de osteólisis ortotópica utilizando un anticuerpo contra CD38 (MOR03087) y melfalán y una de sus combinaciones.

La **Figura 4** muestra la secuencia de aminoácidos de MOR202.

### Descripción detallada

#### 25 DEFINICIONES

La expresión “una composición farmacéutica” incluye al menos un agente activo, p. ej., un anticuerpo para uso terapéutico en seres humanos. Una composición farmacéutica también incluye una combinación de agentes activos, p. ej., un anticuerpo para uso terapéutico en seres humanos y mostaza nitrogenada. Una composición farmacéutica puede incluir portadores o excipientes aceptables.

30 El término “administrado” o “administración” incluye, sin carácter limitante, el suministro mediante una forma inyectable tal como, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular, intradérmica o subcutánea o vía mucosa, por ejemplo, como un spray o aerosol nasal para su inhalación o como una solución, cápsula o comprimido ingerible.

Los términos “sinergia”, “sinergismo” o la expresión “actividad sinérgica” se refieren a un efecto aditivo mayor del esperado de una combinación. La “sinergia”, “sinergismo” o “actividad sinérgica” de una combinación se determina  
35 en la presente mediante el método de Clarke *et al.* Remítase a Clarke *et al.*, *Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models*, *Breast Cancer Research and Treatment* 46: 255-278 (1997).

El término “anticuerpo” se refiere a anticuerpos monoclonales, incluido cualquier isotipo tal como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Un anticuerpo IgG está integrado por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que se unen mediante puentes disulfuro. Cada cadena ligera y pesada contiene una región constante y una región variable. Cada región variable contiene tres segmentos llamados “regiones determinantes de complementariedad” (“CDR”, por sus siglas en inglés) o “regiones hipervariables”, que son principalmente responsables de unir un epítipo de un antígeno. Se denominan CDR1, CDR2 y CDR3, numeradas de forma secuencial desde el extremo N-terminal. Las partes más altamente conservadas de las regiones variables fuera de las CDR se denominan “regiones de marco”.  
40 Un “fragmento de anticuerpo” se refiere a un fragmento de Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' F(ab')<sub>2</sub> u otro fragmento, que contiene al menos una cadena ligera variable o pesada variable, que contienen cada una CDR y regiones de marco. Un “fragmento que se une a antígeno” es un fragmento de anticuerpo que se une de forma específica a un antígeno de interés, p. ej., CD38.  
45

La expresión “anticuerpo monoclonal”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo de una única composición molecular. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad de unión y afinidad por un epítipo concreto.  
50

El término "VH" se refiere a la región variable de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. El término "VL" se refiere a la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

El término "CD38" se refiere a la proteína conocida como CD38.

- 5 El CD38 humano tiene la secuencia de aminoácidos de:

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPGTTK  
RFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQ  
TVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSC  
PDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIIFDKNSTFGSVEVHNL  
QPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIQFCKNIYRPDKFLQCVKN  
PEDSSCTSEI. (SEQ ID NO: 11)

El "MOR202", un anticuerpo anti-CD38 cuya secuencia de aminoácidos y secuencia de ADN se proporciona en la Figura 4. Los términos "MOR202" y "MOR03087" se utilizan como sinónimos para describir el anticuerpo mostrado en la Figura 4. El MOR03087 se muestra en la patente de EE. UU. 8.088.896.

- 10 El término "epítipo" se refiere a una región de una molécula que es reconocida de forma específica por una inmunoglobulina o receptor de linfocitos T o interacciona de otro modo con dicha molécula. Por lo general, los epítipos son de agrupaciones de moléculas con superficies químicamente activas tales como cadenas laterales de azúcares o carbohidratos o aminoácidos y generalmente pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas.

- 15 La expresión "compite de forma cruzada" se refiere a un anticuerpo u otro agente de unión que comparte la capacidad de unirse a una región específica de un antígeno. En la presente divulgación un anticuerpo u otro agente de unión que es "competitivo de forma cruzada" tiene la capacidad de interferir con la unión de otro anticuerpo u otro agente de unión por CD38 en un ensayo de unión competitiva estándar. Un anticuerpo de este tipo puede, de acuerdo con una teoría no limitante, unirse al mismo epítipo o a uno relacionado o cercano (p. ej., uno similar estructuralmente o próximo espacialmente) en la proteína CD38 que el anticuerpo con el que compete.

- La competencia cruzada se encuentra presente si un anticuerpo A reduce la unión de un anticuerpo B en al menos un 60%, específicamente al menos un 70% y más específicamente al menos un 80% y viceversa, en comparación con el control positivo que carece de uno de dichos anticuerpos. Tal como aprecia un experto, la competencia se puede evaluar en diferentes configuraciones de ensayo. Un ensayo adecuado conlleva el uso de la tecnología Biacore (p. ej., utilizando el instrumento BIAcore 3000 (Biacore, Upsala, Suecia)), que puede medir la extensión de las interacciones utilizando la tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo para medir la competencia cruzada utiliza una estrategia basada en ELISA (p. ej., el Ejemplo 4). Además, en la solicitud de patente internacional n.º WO2003/48731 se describe un proceso de alto rendimiento para "clasificar" anticuerpos en función de su competencia cruzada. La competencia cruzada está presente si el anticuerpo en investigación reduce la unión de MOR202 a CD38 en un 60% o más, específicamente en un 70% o más y más específicamente en un 80% o más o si el MOR202 reduce la unión de dicho anticuerpo al CD38 en un 60% o más, específicamente en un 70% o más y más específicamente en un 80% o más. La expresión "mostaza nitrogenada" o "agente alquilante de mostaza nitrogenada", tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina de melfalán, uramustina, clorambucil o bendamustina. La ciclofosfamida se puede administrar, p. ej., en la forma en que se comercializa, p. ej., con la marca comercial CYCLOSTIN® y la ifosfamida como HOLOXAN®. El melfalán se comercializa actualmente como Alkeran® para el tratamiento del mieloma múltiple. El melfalán se conoce además por los sinónimos, mostaza nitrogenada de alanina, mostaza de L-fenilalanina, L-sarcolisina, mostaza de fenilalanina L-sarcolisina, mostaza de fenilalanina L-sarcolisina, mostaza nitrogenada de fenilalanina o la abreviatura L-PAM. El melfalán es un derivado de la fenilalanina de mostaza nitrogenada con actividad antineoplásica y del que se ha descrito que alquila el ADN en la posición N7 de la guanina e induce entrecruzamientos intercatenarios en el ADN, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de ADN y ARN y citotoxicidad tanto frente a células tumorales en división como en no división. El melfalán pertenece a la clase de agentes alquilantes de mostaza nitrogenada.

- Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto o combinación se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno determinados y sus complicaciones. La cantidad que es eficaz para un propósito terapéutico concreto dependerá de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y estado general del sujeto. Se sobreentenderá que se puede lograr la determinación de una dosis apropiada utilizando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y probando puntos diferentes de la matriz, todo lo cual se encuentra dentro de las facultades normales de un facultativo o científico clínico formado.

La presente divulgación se refiere a combinaciones, productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que contienen las combinaciones descritas.

5 En un aspecto de la presente divulgación, la combinación comprende un anticuerpo específico para CD38 y una mostaza nitrogenada. En una realización la mostaza nitrogenada es melfalán. En un aspecto la combinación es sinérgica.

En una realización, el anticuerpo específico para CD38 comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6).

10 En una realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada variable de la secuencia QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSN TYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGfAYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 7) y una cadena ligera variable de la secuencia DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGD SKRPSGIPE RFGSNGSNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGG (SEQ ID NO: 9).

En un aspecto de la presente divulgación, la combinación es útil para el tratamiento de tipos de cáncer, p. ej., tipos de cáncer que implican células tumorales. En una realización, el cáncer que implica células tumorales comprende el mieloma múltiple. En una realización adicional, el cáncer se selecciona entre leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica aguda.

20 En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En una realización, el anticuerpo es una IgG1.

En un aspecto de la presente divulgación, la combinación comprende un fragmento de anticuerpo específico para CD38. En una realización, el fragmento de anticuerpo específico para CD38 comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6).

En una realización, el fragmento de anticuerpo comprende una cadena pesada variable de la secuencia QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEW VSGISGDPSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGfAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 7) y una cadena ligera variable de la secuencia DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGD SKRPSGIPERFSGSNGSNTATLTISGTQ AEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGG (SEQ ID NO: 9).

En una realización, el fragmento de anticuerpo se selecciona entre un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' y F(ab')<sub>2</sub>.

35 Los dos componentes de la combinación sinérgica de la presente divulgación, p. ej., el anticuerpo específico para CD38 y melfalán, se pueden administrar juntos, por separado o a la vez o en momentos diferentes. Las combinaciones no se limitan a las que se obtienen por asociación física de los constituyentes, sino también a aquellas que permiten una administración separada, que puede ser simultánea o espaciada en un periodo de tiempo. Cuando se administran juntos, los dos componentes se pueden formular juntos en una composición farmacéutica, que puede incluir un portador o excipiente farmacéutico aceptable. Como alternativa, los dos componentes también se podrían formular en composiciones farmacéuticas diferentes. En este caso, los dos componentes se pueden administrar de forma simultánea o sucesiva. En una realización, el melfalán se administra antes y/o de forma separada de la administración del anticuerpo específico para CD38, p. ej., MOR202. En una realización adicional, el melfalán se administra al menos 72 horas antes de la administración del anticuerpo específico para CD38, p. ej., MOR202.

45 En un aspecto de la presente divulgación, la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa o subcutánea. En un aspecto, la composición farmacéutica se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz.

En un aspecto de la presente divulgación, la composición farmacéutica son soluciones o suspensiones estériles farmacéuticamente aceptables. Las soluciones acuosas estériles pueden consistir en una disolución de los principios activos en agua.

### Realizaciones

50 Un aspecto de la presente divulgación comprende una combinación sinérgica de un anticuerpo específico para CD38 que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de

secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y melfalán para el tratamiento del mieloma múltiple.

Una realización adicional comprende una combinación sinérgica de un anticuerpo específico para CD38, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada variable de la secuencia QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPNSN

5 TYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAWYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 7) y una cadena ligera variable de la secuencia DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYVYQKPGQAPVLVIYGDGSKRPSGIPE RFGSNGSNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ. (SEQ ID NO: 9) y melfalán para el tratamiento del mieloma múltiple.

10 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una combinación de un anticuerpo específico para CD38 y un agente alquilante de mostaza nitrogenada. En una realización adicional, la combinación comprende un agente alquilante de mostaza nitrogenada, que se selecciona a partir de un grupo que comprende, sin carácter limitante, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (ALKERAN<sup>®</sup>), bendamustina (TREAKISYM<sup>®</sup>, RIBOMUSTIN<sup>®</sup> y TREANDA<sup>®</sup>), mecloretamina, uramustina y clorambucil. En una realización, la mostaza nitrogenada es melfalán.

15 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una combinación de un anticuerpo que es específico para CD38 que compite de forma cruzada con un anticuerpo que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGFAWY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y un agente alquilante de mostaza nitrogenada. En una  
20 realización adicional, la combinación comprende un agente alquilante de mostaza nitrogenada que se selecciona a partir de un grupo que comprende, sin carácter limitante, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (ALKERAN<sup>®</sup>), bendamustina (TREAKISYM<sup>®</sup>, RIBOMUSTIN<sup>®</sup> y TREANDA<sup>®</sup>), mecloretamina, uramustina y clorambucil. En una realización, la mostaza nitrogenada es melfalán.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo específico para CD38 que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGFAWY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y melfalán. En una realización, el melfalán se administra antes de la administración del anticuerpo específico para CD38. En una realización adicional, el melfalán se administra 72 horas  
25 antes de la administración del anticuerpo específico para CD38.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo específico para CD38 que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGFAWY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y un agente alquilante de mostaza nitrogenada. En una realización, la mostaza nitrogenada es melfalán.  
35

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar el mieloma múltiple en un individuo que lo necesite, donde el método comprende la administración de un anticuerpo específico para CD38 que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGFAWY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y un agente alquilante de mostaza nitrogenada a un individuo que tiene mieloma múltiple. En una realización adicional, el agente alquilante de mostaza nitrogenada se selecciona a partir de un grupo que comprende, sin carácter limitante, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (Alkeran<sup>®</sup>), mecloretamina, bendamustina (TREAKISYM<sup>®</sup>, RIBOMUSTIN<sup>®</sup> y TREANDA<sup>®</sup>), uramustina y clorambucil. En una realización, la mostaza nitrogenada es melfalán.  
45

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar el mieloma múltiple en un individuo que lo necesite, donde el método comprende la administración de un anticuerpo específico para CD38 que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGFAWY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y melfalán a un individuo que tiene mieloma múltiple.  
50

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar el mieloma múltiple en un individuo que lo necesite, donde el método comprende la administración de un anticuerpo que es específico para CD38 que compite de forma cruzada con un anticuerpo que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGFAWY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y un agente alquilante de mostaza nitrogenada a un individuo  
55

que tiene mieloma múltiple. En una realización adicional, el agente alquilante de mostaza nitrogenada se selecciona a partir de un grupo que comprende, sin carácter limitante, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (Alkeran<sup>®</sup>), mecloretamina, bendamustina (TREAKISYM<sup>®</sup>, RIBOMUSTIN<sup>®</sup> y TREANDA<sup>®</sup>), uramustina y clorambucil. En una realización, la mostaza nitrogenada es melfalán.

5 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una combinación de un anticuerpo que es específico para CD38 que compite de forma cruzada con un anticuerpo que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO:5) y LCDR3 de secuencia QTYTGASL (SEQ ID NO: 6) y un agente alquilante de mostaza nitrogenada para el  
10 tratamiento del mieloma múltiple. En una realización adicional, el agente alquilante de mostaza nitrogenada se selecciona a partir de un grupo que comprende, sin carácter limitante, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (Alkeran<sup>®</sup>), mecloretamina, bendamustina (TREAKISYM<sup>®</sup>, RIBOMUSTIN<sup>®</sup> y TREANDA<sup>®</sup>), uramustina y clorambucil. En una realización adicional, la combinación es una combinación sinérgica.

15 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una combinación de un anticuerpo que es específico para CD38 que compite de forma cruzada con un anticuerpo que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO:5) y LCDR3 de secuencia QTYTGASL (SEQ ID NO: 6) y melfalán de esta para el tratamiento del mieloma múltiple. En una realización adicional, la combinación es una combinación sinérgica.

20 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una combinación de un anticuerpo que es específico para CD38 que se une al mismo epítipo que un anticuerpo que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 de secuencia SGNLNRHYYVY (SEQ ID NO: 4), LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO:5) y LCDR3 de secuencia QTYTGASL (SEQ ID NO: 6) y melfalán para el tratamiento del mieloma múltiple.

25 En otro aspecto de la presente divulgación, los componentes de la combinación, el anticuerpo específico para CD38 y el agente alquilante de mostaza nitrogenada se administran por separado. En una realización, el agente alquilante de mostaza nitrogenada se administra antes de la administración del anticuerpo específico para CD38. En una realización adicional, el agente alquilante de mostaza nitrogenada se administra 72 horas antes de la administración del anticuerpo específico para CD38.

30 En otro aspecto de la presente divulgación, los componentes de la combinación, el anticuerpo específico para CD38 y el melfalán se administran por separado. En una realización, el melfalán se administra antes de la administración del anticuerpo específico para CD38. En una realización adicional, el melfalán se administra 72 horas antes de la administración del anticuerpo específico para CD38.

35 En una realización, la combinación se utiliza para el tratamiento de un cáncer que implica células tumorales. En una realización adicional, el cáncer se selecciona entre mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica aguda.

**Ejemplos**

Ejemplo 1: Expresión de CD38 en la superficie de varias líneas celulares. Se evaluaron los niveles de expresión de CD38 de las líneas celulares de la Tabla 1.

40 Tabla 1

|          |  |
|----------|--|
| LP1      | Línea celular de mieloma múltiple, DSMZ #ACC 41  |
| NCI-H929 | Línea celular de mieloma múltiple, DSMZ #ACC 163 |
| RPMI8226 | Línea celular de mieloma múltiple, DSMZ #ACC 402 |

45 Las células se tiñeron con un anticuerpo QuantiBRITETM CD38-PE (Becton Dickinson GmbH, clon HB7, CAT #342371) marcado directamente, que es específico para CD38. Se determinaron los “anticuerpos unidos por célula” (AUC) utilizando el sistema QuantiBRITETM basado en la citometría de flujo, que mide la media geométrica (GeoMean) por célula. La conversión de la GeoMean medida en la cantidad de AUC por célula correspondiente se realizó con el software GraphPad PRISMTM. Se asume que los valores de AUC se correlacionan con el número de moléculas de CD38 por célula, puesto que el CD38-PE QuantiBRITETM porta una molécula de PE por anticuerpo. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

50

Tabla 2

| Experimento  | Línea celular   | AUC               |
|--------------|-----------------|-------------------|
| <b>4SSR6</b> | <b>LP1</b>      | <b>125000</b>     |
|              | <b>NCI-H929</b> | <b>195000</b>     |
|              | <b>RPMI8226</b> | <b>&gt;677000</b> |

5 Ejemplo 3: Combinación sinérgica de MOR202 y Melfalán en un modelo de osteólisis ortotópica

En conjunto, se analizaron 70 ratones SCID hembra para determinar la eficacia de Melfalán y MOR03087 solos y combinados frente a células NCI-H929 de mieloma múltiple humano.

10 El disolvente diluyente (citrato sódico, propilenglicol, etanol (96%) y agua) proporcionado con el Melfalán se proporcionó para que se administrase por vía intravenosa. El melfalán, suministrado como un polvo liofilizado (50 mg por vial) se reconstituyó en 5 mL de disolvente diluyente y se diluyó adiconalmente con solución salina estéril para la administración intravenosa.

El MOR202 en el tampón final se preparó para administración intraperitoneal.

En el Día -7, a todos los 70 ratones SCID hembra se les inocularon 2.5x10<sup>6</sup> células NCI-H929 (en 5 µL) por vía ortotópica en la tibia derecha utilizando una aguja de media pulgada de gauge 27 y una jeringa Hamilton de 50 µL.

15 En el Día -4, 3 días después de la inoculación, se distribuyeron al azar 60 animales en función de su peso corporal en 6 grupos de 10 para permitir que los animales se aclimatasen entre sí. El Día -4 se utilizó como referencia para todas las evaluaciones de peso corporal durante la duración del estudio. Se tomó una medición de peso corporal adicional el Día -2.

20 Los tratamientos comenzaron a partir del Día -1 (6 días después de la inoculación) para los grupos tratados con Melfalán/vehículo de control y del Día 0 para los grupos tratados con MOR03087 y continuaron durante seis semanas.

Se administraron 4 mg/kg u 8 mg/kg de Melfalán 3 veces por semana durante 6 semanas por vía intravenosa. El MOR202 (3 mg/kg) se administró 3 veces por semana durante 6 semanas por vía intraperitoneal. En el grupo vehículo se administró disolvente diluyente 2 veces por semana.

25 Para el análisis, se realizaron sangrías retroorbitales a todos los ratones en cada grupo en 2 momentos, de 15-30 min después de la 4<sup>a</sup> y 8<sup>a</sup> administración de Melfalán y 25 h después de la 5<sup>a</sup> y 11<sup>a</sup> administración de MOR03087 para la preparación de suero. Las muestras se dividieron en alícuotas en 3 viales (25 µL + 25 µL + resto) y se almacenaron a -80 °C.

30 Se tomaron mediciones de peso corporal 3 veces por semana +/- 1 h después del momento inicial. El periodo de tratamiento es de 6 semanas, tras las cuales se finalizará el estudio.

35 Tras la finalización del estudio (día 42) se realizaron sangrías del extremo cardiaco a todos los animales para la preparación de suero. Además, las tibias izquierda y derecha se extirparon de todos los animales y se fijaron en formalina tamponada neutra al 10% para análisis microCT. Los respectivos resultados de los análisis microCT se muestran en la Figura 1 (4 mg/kg de Melfalán) y la Figura 2 (8 mg/kg de Melfalán). En ambas configuraciones experimentales se observó un efecto superior basado en el sinergismo cuando se presentaron Melfalán y MOR202 combinados. El cálculo estadístico para demostrar un efecto sinérgico de la terapia combinatoria que utiliza MOR202 y melfalán se llevó a cabo utilizando el teorema de Clarke y se resume en la Tabla 3. Para la configuración experimental que utiliza 8 mg/kg, el cálculo para el análisis de un efecto sinérgico quedó obsoleto puesto que el Melfalán solo ya reducía la lisis ósea por completo (Figura 2).

40 Sinergismo según Clarke et al.

El sinergismo se determinó utilizando los métodos descritos en Clarke et al., issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278 (1997), que se incorpora por referencia en su totalidad.

Los datos se analizan de la siguiente manera:

45

Antagónico  $= (AB)/C < (A/C) \times (B/C)$

Aditivo  $(AB)/C = (A/C) \times (B/C)$

5 Sinérgico  $= (AB)/C > (A/C) \times (B/C)$

Donde A es la respuesta al tratamiento 1; B es la respuesta al tratamiento 2; C es la respuesta al vehículo sin tratamiento; AB es la combinación de los tratamientos A y B.

10 Tabla 3: Cálculo del sinergismo utilizando el teorema de Clarke basado en los datos de la Figura 1

|   |                      |
|---|----------------------|
|   | Lisis ósea total [%] |
| <b>A: melfalán solo [4 mg/kg]</b>                   | 61.3                 |
| <b>B: MOR03087 solo [3 mg/kg]</b>                   | 27.6                 |
| <b>C: Vehículo de control</b>                       | 100.0                |
| <b>AB: Combinación</b>                              | 12.1                 |
| <b>(AB) / C [%] = efecto combinatorio observado</b> | <b>12.1</b>          |
| <b>(A/C) x (B/C) [%] = efecto aditivo teórico</b>   | <b>16.9</b>          |
| <b>Conclusión</b>                                   | <b>Sinergia</b>      |

**Conclusión:** puesto que 16.9 ((A/C) x (B/C)) es mayor que 12.1 ((AB) / C), según Clarke *et al.*, queda demostrado un efecto sinérgico de MOR03087 y Melfalán.

15 Ejemplo 3: Detección de la concentración de proteína M en sueros aislados a partir de los ratones el día 42 del modelo de osteólisis ortotópica.

Adicionalmente, se analizó el contenido de proteína M en los sueros aislados tras la finalización del estudio mediante ELISA. En contraposición a los sueros aislados a partir de ratones que recibieron solamente disolvente diluyente, la concentración de proteína M se redujo significativamente en los sueros aislados a partir de ratones tratados con Melfalán, MOR202 o una combinación de estos. Los resultados se resumen en la Figura 3.

20 Ejemplo 4: Ensayo de competencia cruzada basado en ELISA

La competencia cruzada de un anticuerpo anti-CD38 u otro agente de unión a CD38 se puede detectar utilizando un ensayo ELISA de acuerdo con el siguiente procedimiento estándar.

25 El principio general del ensayo ELISA conlleva recubrir los pocillos de una placa de ELISA con un anticuerpo anti-CD38. A continuación, se añade una cantidad en exceso de un segundo anticuerpo anti-CD38 que potencialmente compita de forma cruzada en disolución (es decir, no unido a la placa de ELISA). Posteriormente se añade una cantidad limitada de CD38-Fc a los pocillos.

30 El anticuerpo con el que se han recubierto los pocillos y el anticuerpo en disolución competirán por unir el número limitado de moléculas de CD38. A continuación, se lava la placa para eliminar las moléculas de CD38 que no se han unido al anticuerpo aplicado como recubrimiento y también para eliminar el segundo anticuerpo de la fase en disolución, así como cualesquiera complejos formados entre el segundo anticuerpo de la fase en disolución y CD38. A continuación, se mide la cantidad de CD38 unido utilizando un reactivo de detección de CD38 apropiado. Por lo tanto, el CD38 puede estar fusionado con un marcador como, p. ej., Fc, Flag, etc., que se pueda detectar mediante un anticuerpo específico para el marcador apropiado.

35 Un anticuerpo en disolución que compita de forma cruzada con el anticuerpo aplicado como recubrimiento podrá provocar una disminución en el número de moléculas de CD38 que el anticuerpo aplicado como recubrimiento puede unir, en relación con el número de moléculas de CD38 que el anticuerpo aplicado como recubrimiento puede unir en ausencia del segundo anticuerpo de la fase en disolución.

40 Este ensayo se describe en más detalle más adelante para dos anticuerpos denominados Ab-X y Ab-Y. En el ejemplo en el que se elige Ab-X para que sea el anticuerpo inmovilizado, se recubren los pocillos de la placa de ELISA con este, tras lo cual las placas se bloquean con una disolución de bloqueo adecuada para minimizar la unión no específica de los reactivos que se añadan posteriormente. A continuación, se añade una cantidad en exceso de Ab-Y a la placa de ELISA de modo que los moles de sitios de unión a CD38 de Ab-Y por pocillo sean superiores en al menos un factor 10 a los moles de los sitios de unión a CD38 de Ab-X que se utilizan, por pocillo, durante el recubrimiento de la placa de ELISA. A continuación, se añade CD38 de modo que los moles de CD38 añadidos por pocillo sean inferiores en al menos un factor 25 a los moles de sitios de unión a CD38 de Ab-X que se utilizan para

- recubrir cada pocillo. Tras un periodo de incubación adecuado, la placa de ELISA se lava y se añade un reactivo de detección de CD38 para medir la cantidad de moléculas de CD38 unidas de forma específica por el anticuerpo anti-CD38 aplicado como recubrimiento (en este caso Ab-X). La señal de base para el ensayo se define como la señal obtenida en los pocillos con el anticuerpo aplicado como recubrimiento (en este caso Ab-X), el segundo anticuerpo de la fase en disolución (en este caso Ab-Y), solo tampón (es decir, sin CD38) y reactivos de detección de CD38. La señal de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en los pocillos con el anticuerpo aplicado como recubrimiento (en este caso Ab-X), solo tampón del segundo anticuerpo de la fase en disolución (es decir, sin segundo anticuerpo de la fase en disolución), CD38 y reactivos de detección de CD38. El ensayo ELISA se debe llevar a cabo de tal manera que la señal del control positivo sea al menos 6 veces la señal de base.
- 10 Para evitar cualquier artefacto (p. ej., afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y por CD38) como resultado de la elección de qué anticuerpo utilizar como anticuerpo aplicado como recubrimiento y cuál utilizar como el segundo anticuerpo (competidor), se debe realizar el ensayo de bloqueo cruzado en dos formatos: 1) el formato 1 es en el que Ab-X es el anticuerpo con el que se recubre la placa de ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que se encuentra en disolución y 2) el formato 2 es en el que Ab-Y es el anticuerpo con el que se recubre la placa de ELISA y Ab-X es el anticuerpo competidor que se encuentra en disolución.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> MorphoSys AG
- 20 <120> COMBINACIONES Y USOS DE ESTAS
- <130> 103303PC
- 25 <140> TBA
- <141>
- <150> 61/705,172
- <151> 25-09-2012
- 30 <150> 61/774,595
- <151> 08-03-2013
- <160> 11
- 35 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- <210> 1
- <211> 10
- 40 <212> PRT
- <213> Homo sapiens

ES 2 658 953 T3

<220>

<223> HCDR1 del anticuerpo anti-CD38

<400> 1

5

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Asn  
1 5 10

<210> 2

<211> 17

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> HCDR2 del anticuerpo anti-CD38

15

<400> 2

Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15  
Gly

20

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<220>

<223> HCDR3 del anticuerpo anti-CD38

<400> 3

30

Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr  
1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> LCDR1 del anticuerpo anti-CD38

5

<400> 4

Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val Tyr  
1 5 10

10 <210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> LCDR2 del anticuerpo anti-CD38

<400> 5

20 Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> LCDR3 del anticuerpo anti-CD38

30 <400> 6

Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser  
1 5

<210> 7

ES 2 658 953 T3

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <220>

<223> Dominio pesado variable de MOR202

<400> 7

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1          5          10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20          25          30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100          105          110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115          120
    
```

10

<210> 8

<211> 360

<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Dominio pesado variable de MOR202

20 <400> 8

```

cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccgatt taccttttct tcttattata tgaattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgg atctctggtg atcctagcaa tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgctg gcgtgatctt 300
cctcttgttt atactggttt tgcttattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360
    
```

<210> 9

25 <211> 109

ES 2 658 953 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

5 <223> Dominio ligero variable de MOR202

<400> 9

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val
 20           25           30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35           40           45
Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50           55           60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 65           70           75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser Leu
 85           90           95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100          105

```

10

<210> 10

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15

<220>

<223> Dominio ligero variable de MOR202

<400> 10

20

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtagcg gcgataatct tcgtcattat tatgtttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat actggtggtg cttctcttgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

```

<210> 11

<211> 300

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 658 953 T3

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos del CD38 humano

<400> 11

```

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
 1      5      10      15
Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
 20      25      30
Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
 35      40      45
Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu
 50      55      60
Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val
 65      70      75      80
Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys
 85      90      95
His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu
 100     105     110
Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
 115     120     125
Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
 130     135     140
Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys
 145     150     155     160
Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp
 165     170     175
Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val
 180     185     190
Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
 195     200     205
Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser
 210     215     220
Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
 225     230     235     240
Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
 245     250     255
Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
 260     265     270
Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
 275     280     285
Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
 290     295     300

```

5

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una combinación sinérgica de un anticuerpo específico para CD38 que comprende una HCDR1 de secuencia GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1), una HCDR2 de secuencia GISGDPSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2), una HCDR3 de secuencia DLPLVYTGfAY (SEQ ID NO: 3), una LCDR1 de secuencia SGDNLRHYYVY (SEQ ID NO: 4), una LCDR2 de secuencia GDSKRPS (SEQ ID NO: 5) y una LCDR3 de secuencia QTYTGGASL (SEQ ID NO: 6) y melfalán para su uso en el tratamiento del mieloma múltiple.
- 10 2. Una combinación sinérgica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada variable de la secuencia QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSNTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGfAYW GQGTLVTVSS y una cadena ligera variable de la secuencia DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYVYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGI PERFGSNGSNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ.
- 15 3. Una combinación sinérgica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo específico para CD38 y el melfalán se administran por separado.
4. Una combinación sinérgica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el melfalán se administra antes de la administración del anticuerpo específico para CD38.
5. Una combinación sinérgica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el melfalán se administra 72 horas antes de la administración del anticuerpo específico para CD38.

Figura 1

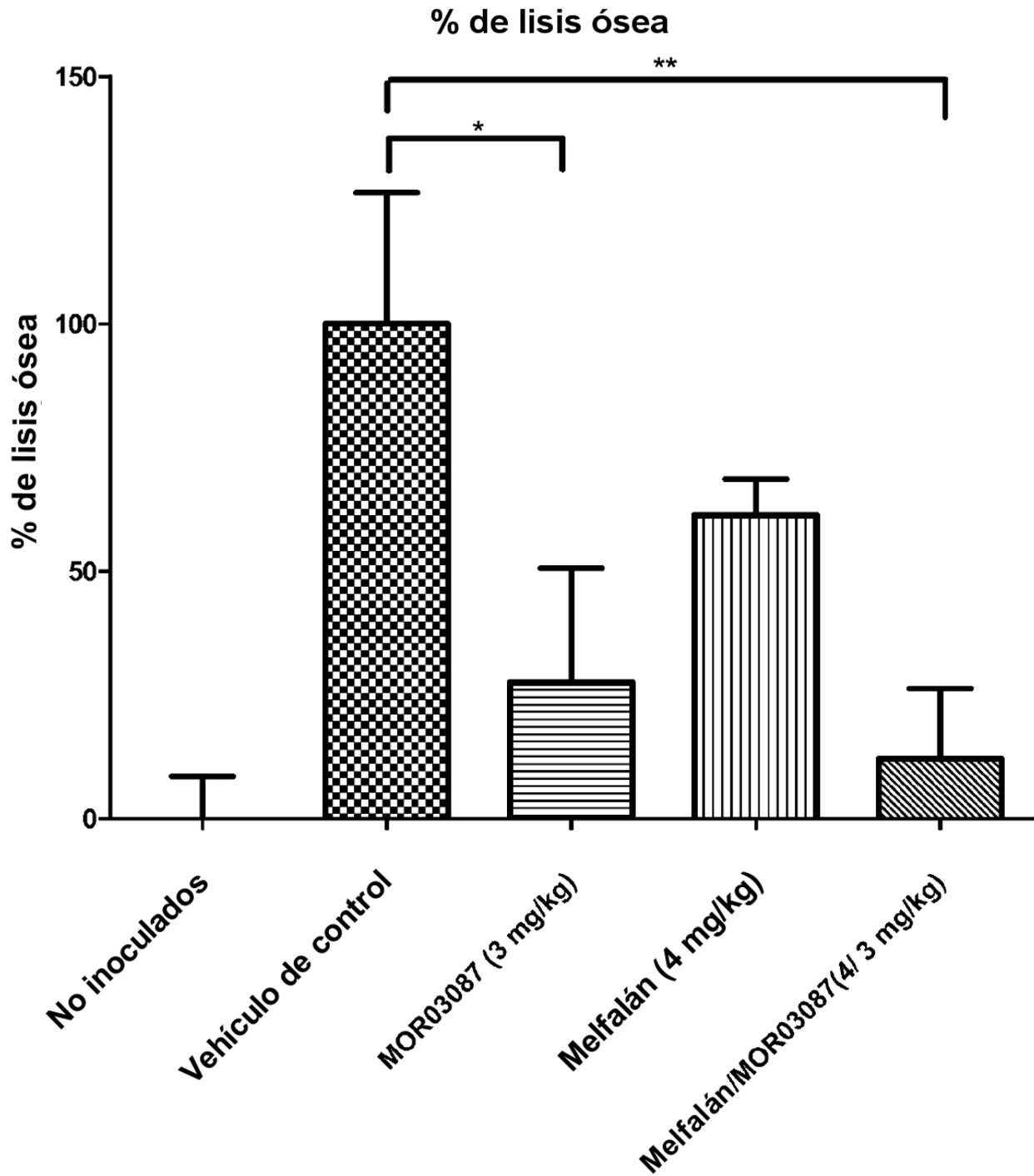


Figura 2

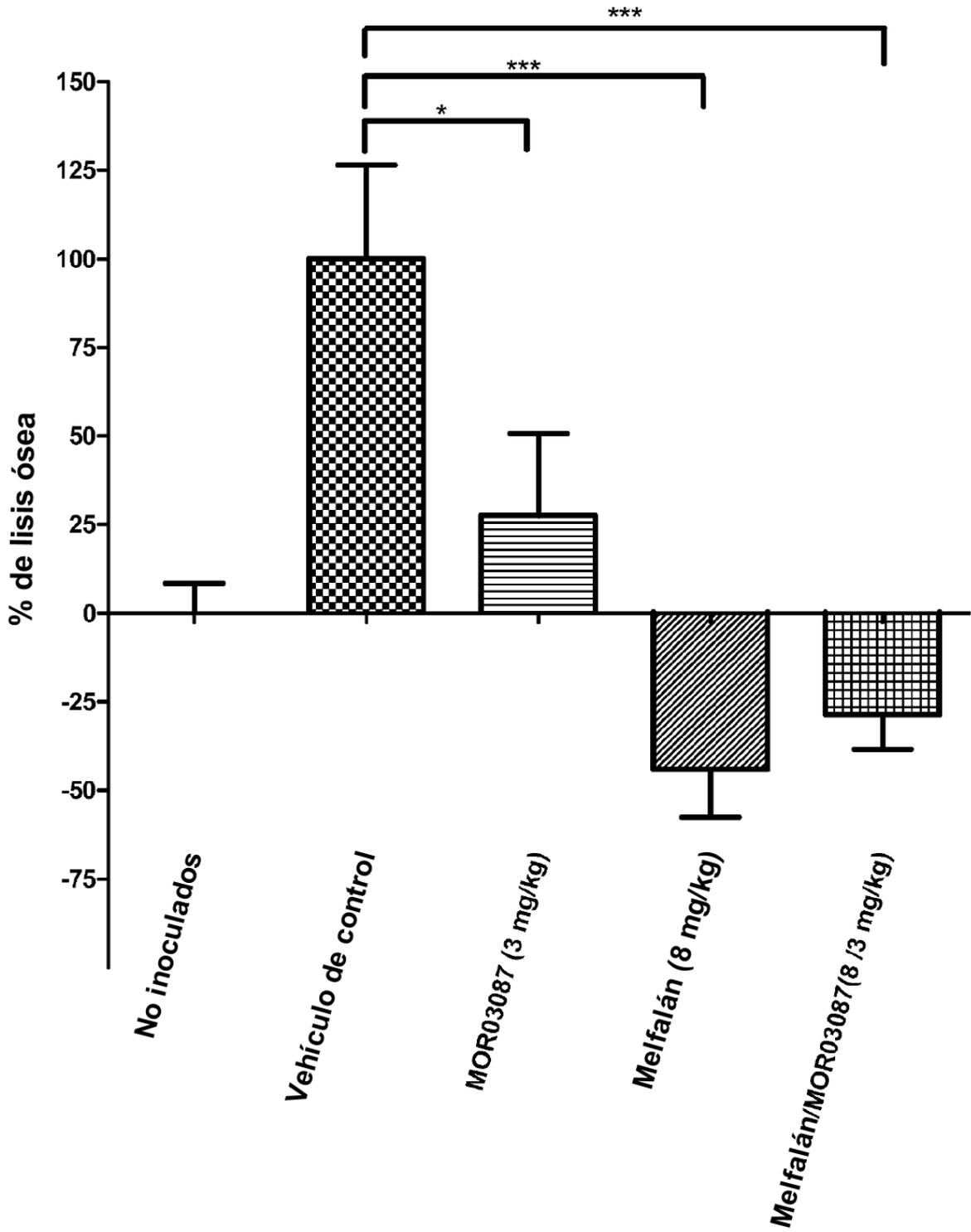
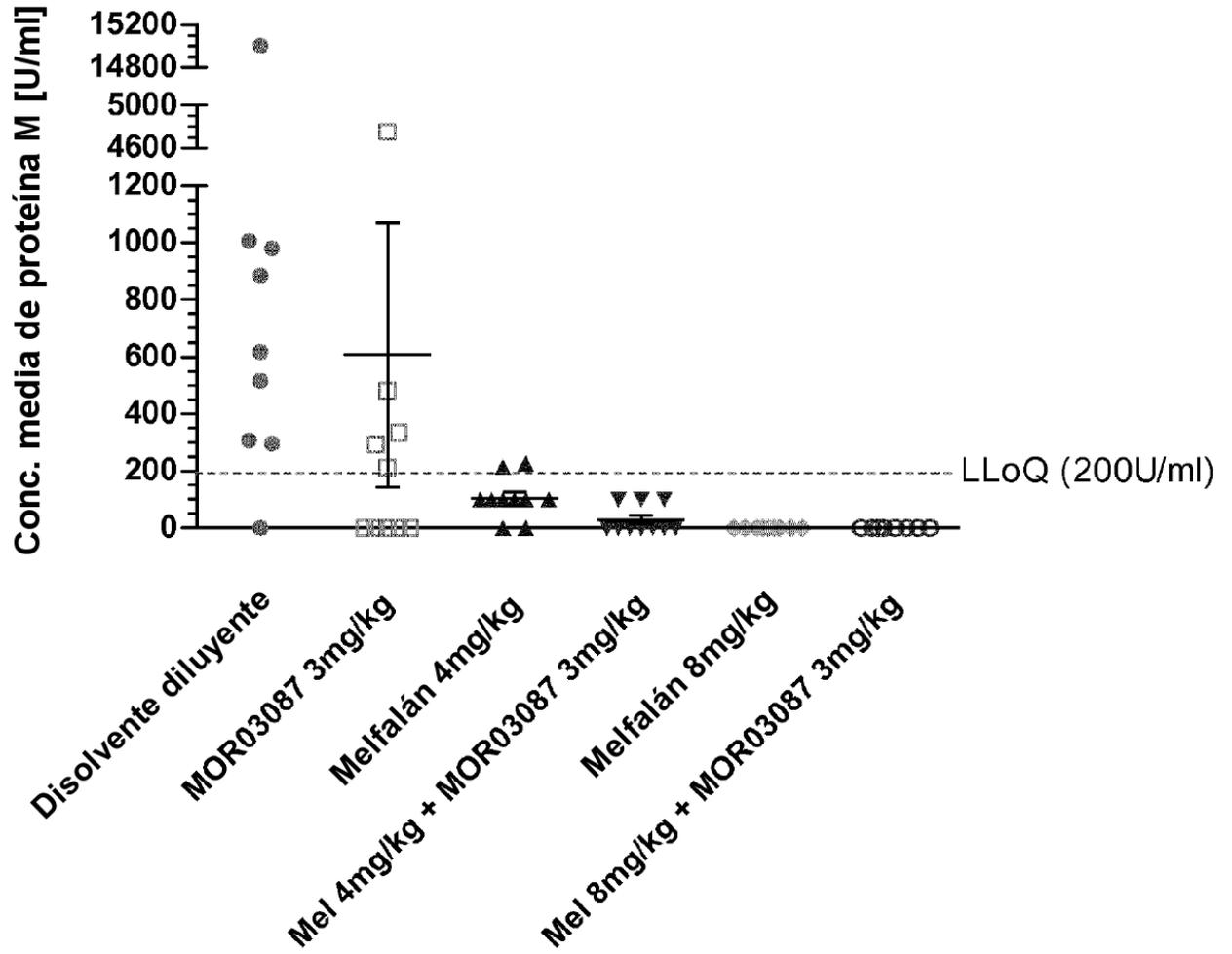


Figura 3



**Figura 4**

La secuencia de aminoácidos del dominio pesado variable de MOR202 es:

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGIS**  
**GDPSNTYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFA  
**YWGQGLVTVSS** (SEQ ID NO: 7)

La secuencia de ADN que codifica el dominio pesado variable de MOR202 es:

CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCCTGGTGCACCGGGCGGCAG  
CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTTCTTATTATATGAATTG  
GGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGGTATCTCTGGTGAT  
CCTAGCAATACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTACGTGA  
TAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACG  
GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATCTTCCTCTTGTATACTGGTTTTGCTTATTGG  
GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA (SEQ ID NO: 8)

La secuencia de aminoácidos del dominio ligero variable de MOR202 es:

DIELTQPPSVSVAPGQTARIS**CSGDNLRHYVY**WYQQKPGQAPV**LVIYGDSKR**  
**PSGIPERFSGSNSGNTATLTIS**GTQAEDEAD**YYCQTYTGGAS**LVFGGGTKLTVLGQ  
(SEQ ID NO: 9)

La secuencia de ADN que codifica el dominio ligero variable de MOR202 es:

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC  
GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATCTTCGTCATTATTATGTTTATTGGTACCAG  
CAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGGTGATTCTAAGCGTCCCTC  
AGGCATCCCGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC  
ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATACTG  
GTGGTGCTTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCCTTCTTGGCCAG (SEQ  
ID NO: 10)

La secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de MOR202 es: GFTFSSYYMN (SEQ ID NO: 1)

La secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de MOR202 es: GISGDPSNTYYADSVKG  
(SEQ ID NO: 2)

La secuencia de aminoácidos de la HCDR3 de MOR202 es: DLPLVYTGFA (SEQ ID  
NO: 3)

La secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de MOR202 es: SGDNLRHYVY (SEQ ID  
NO: 4)

La secuencia de aminoácidos de la LCDR2 de MOR202 es: GDSKRPS (SEQ ID NO: 5)

La secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de MOR202 es: QTYTGGAS (SEQ ID NO: 6)