

### NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

### REIVINDICACIONES

- 5           1.       Un medicamento para el tumor maligno de células B, que comprende:
- a.   un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) que comprende un anticuerpo o  
              fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al antígeno de maduración de  
              células B (BCMA), conjugado con un agente de reticulación de ácido nucleico; y
- b.   un inhibidor del proteasoma;
- 10       en el que el medicamento proporciona una supresión potenciada de un tumor maligno  
de células B en comparación con un medicamento por lo demás idéntico que carece de  
dicho inhibidor del proteasoma; o
- en el que el medicamento proporciona una supresión potenciada de un tumor maligno  
de células B en comparación con un medicamento por lo demás idéntico que carece de
- 15       dicho ADC.
2.       Una combinación terapéutica para su uso en el tratamiento de un tumor maligno  
de células B, comprendiendo dicha combinación terapéutica:
- a.   un ADC que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo  
              que se une a BCMA, conjugado con un agente de reticulación de ácido nucleico; y
- 20       b.   un inhibidor del proteasoma;
- en la que la combinación terapéutica proporciona una supresión potenciada de un tumor  
maligno de células B en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece  
de dicho inhibidor del proteasoma; o
- en la que la combinación terapéutica proporciona una supresión potenciada de un tumor
- 25       maligno de células B en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece  
de dicho ADC.
3.       Un método para tratar un tumor maligno de células B, comprendiendo el método  
administrar a un sujeto una combinación terapéutica que comprende:
- a.   un ADC que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo  
              que se une a BCMA, conjugado con un agente de reticulación de ácido nucleico; y
- 30       b.   un inhibidor del proteasoma;
- en el que la combinación terapéutica proporciona una supresión potenciada de un tumor  
maligno de células B en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece  
de dicho inhibidor del proteasoma; o

en el que la combinación terapéutica proporciona una supresión potenciada de un tumor maligno de células B en comparación con una composición por lo demás idéntica que carece de dicho ADC.

4. Un método *in vitro* para potenciar la supresión por ADC de una célula B maligna, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula B maligna con (a) un ADC que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a BCMA, conjugado con un agente de reticulación de ácido nucleico, en combinación con (b) un inhibidor del proteasoma.

5. Un método *in vitro* para potenciar la supresión por un inhibidor del proteasoma de una célula B maligna, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula B maligna con (a) un inhibidor del proteasoma, en combinación con (b) un ADC que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a BCMA, conjugado con un agente de reticulación de ácido nucleico.

6. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o método *in vitro* según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores:

- a. en el que dicho inhibidor del proteasoma se administra antes de, simultáneamente con o secuencialmente a dicho ADC; o
- b. en el que dicho ADC se administra antes de, simultáneamente con o secuencialmente a dicho inhibidor del proteasoma.

7. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o método *in vitro* según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho tumor maligno de células B se caracteriza por comprender una célula B maligna que tiene un nivel de expresión aumentado de antígeno BCMA en relación con una célula B no maligna de referencia.

8. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho tumor maligno de células B es uno o más seleccionados de linfoma de células B, leucemia de células B, mieloma, mieloma múltiple o una combinación de los mismos.

9. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho tumor maligno de células B es mieloma múltiple.

10. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguiente seis CDR:

- a. una CDR1 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una variante funcional de la misma;

- b. una CDR2 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, o una variante funcional de la misma;
- c. una CDR3 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, o una variante funcional de la misma;
- 5 d. una CDR1 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, o una variante funcional de la misma;
- e. una CDR2 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, o una variante funcional de la misma; y
- 10 f. una CDR3 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, o una variante funcional de la misma.

11. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende:

- 15 a. una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID: NO 7, o un equivalente funcional de la misma; y/o
- b. una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID: NO 8, o un equivalente funcional de la misma.

12. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región constante de cadena pesada que comprende una inserción de cisteína (C) entre la serina (S) en la posición 239 y la valina (V) en la posición 240, en el que la numeración corresponde al índice EU en Kabat.

13. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

14. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región constante kappa humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

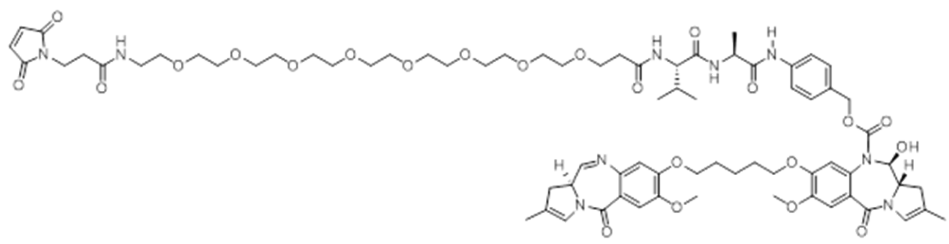
15. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor del proteasoma es uno o más seleccionados de bortezomib, carfilzomib, ixazomib, marizomib, oprozomib, delanzomib, o una combinación de los mismos.

16. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor del proteasoma es bortezomib.

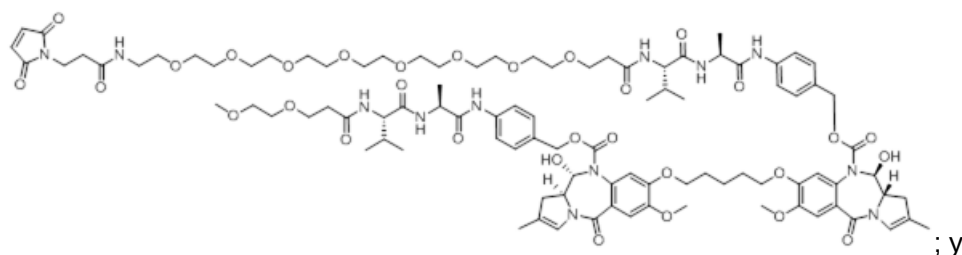
17. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho agente de reticulación de ácido nucleico es una pirrolobenzodiazepina (PBD).

18. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho agente de reticulación de ácido nucleico es una PBD de una o más seleccionadas de (a) SG3249, (b) SG3315 o (c) SG3400, que comprende la fórmula:

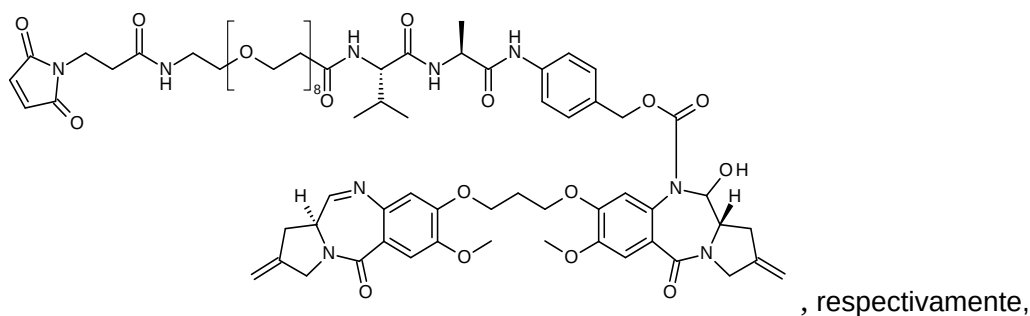
(a)



(b)



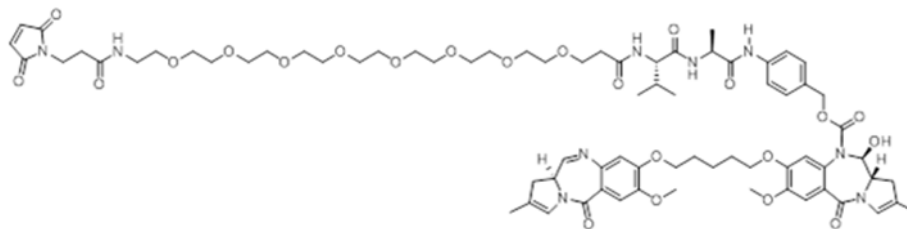
(c)



, respectivamente,

o una combinación de las mismas.

19. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho agente de reticulación de ácido nucleico es la PBD SG3249, que comprende la fórmula:



20. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal.

21. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento o la combinación terapéutica comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

22. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tumor maligno de células B es resistente a uno o más seleccionados de dexametasona, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, o una combinación de los mismos.

23. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tumor maligno de células B es resistente a bortezomib.

24. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha supresión potenciada de un tumor maligno de células B comprende uno o más seleccionados de un retraso potenciado en el crecimiento tumoral, una reducción potenciada en el tamaño tumoral, una reducción potenciada en la metástasis tumoral, una tasa de supervivencia potenciada en un sujeto que comprende un tumor maligno de células B, o una combinación de los mismos.

25. El medicamento, combinación terapéutica para su uso, método o uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento o la combinación terapéutica se administra mediante infusión intravenosa.