

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (a) un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc y (b) un anticuerpo anti-PD-1

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y donde el individuo es un ser humano.

2. El método de la reivindicación 1, donde el NSCLC en el individuo ha progresado con una terapia previa con inhibidores de puntos de control (CPI) y/o tiene una puntuación de proporción tumoral (TPS) de PD-L1 de menos de 50 %.

3. El método de la reivindicación 2, donde la terapia previa con inhibidores de puntos de control comprendía uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab y cemiplimab.

4. Un método para tratar el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (a) un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc y (b) un anticuerpo anti-PD-1

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el HNSCC en el individuo ha progresado durante una terapia previa con platino o después de la terapia previa con platino y donde el individuo es un ser humano.

5. El método de la reivindicación 4, donde el individuo ha recibido terapia previa con un inhibidor del punto de control inmunitario.

6. El método de la reivindicación 4, donde el individuo no ha recibido terapia previa con un inhibidor del punto de control inmunitario.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde la terapia previa con platino comprendía uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab.

9. El método de la reivindicación 8, donde pembrolizumab se administra al individuo a una dosis de 200 mg cada 3 semanas (Q3W) por infusión intravenosa (IV).

10. Un método para tratar el cáncer gástrico/de la unión gastroesofágica (GEJ) positivo para HER2 en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (a) un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc, y (b) un anticuerpo anti-HER2,

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el cáncer gástrico/GEJ en el individuo ha progresado después de un tratamiento previo con una terapia basada en fluoropirimidina y/o un tratamiento previo con un anticuerpo anti-HER2 y donde el individuo es un ser humano.

11. El método de la reivindicación 10, donde el tratamiento previo con la terapia basada en fluoropirimidina o el tratamiento previo con el anticuerpo anti-HER2 comprendía uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: trastuzumab, pertuzumab, 5-fluorouracilo, capecitabina, margetuximab y FOLFOX.

12. El método de la reivindicación 10 u 11, donde el anticuerpo anti-HER2 es trastuzumab.

13. El método de la reivindicación 12, donde trastuzumab se administra al individuo a una dosis inicial de 8 mg/kg y a una dosis de 6 mg/kg para cada dosis posterior, y donde trastuzumab se administra al individuo por infusión IV cada 3 semanas (Q3W).

14. Un método para tratar el linfoma no Hodgkin agresivo (NHL) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (a) un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc y (b) un anticuerpo anti-CD20,

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el NHL agresivo en el individuo es recidivante y/o refractario a un tratamiento previo para el NHL agresivo y no hay terapia curativa disponible y donde el individuo es un ser humano.

15. El método de la reivindicación 14, donde el NHL agresivo es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

16. El método de la reivindicación 15, donde el DLBCL es un DLBCL *de novo* o un DLBCL transformado.

17. El método de la reivindicación 14, donde el NHL agresivo es un linfoma de células del manto (MCL).

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde el tratamiento previo para el NHL agresivo comprendía rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, gemcitabina, lenalidomida, prednisona, prednisolona, etopósido, procarbazona, epirrubina, bendamustina, cisplatino, oxaliplatino, citarabina, ifosfamida, carboplatino, dexametasona, mesna, carmustina, melfalán, solumedrol, metil-glioxal-bis(guanilhidrazona), tiotepa, metotrexato, ibrutinib, obinituzumab, tisagenlecleucel, axicabtageno, brentuximab vedotina y combinaciones de estos,

19. Un método para tratar el linfoma indolente en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (a) un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc y (b) un anticuerpo anti-CD20, donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el linfoma indolente en el individuo es recidivante y/o refractario a un tratamiento previo para el linfoma indolente y donde el individuo es un ser humano.

20. El método de la reivindicación 19, donde el linfoma indolente es un linfoma no Hodgkin (NHL) indolente.

21. El método de la reivindicación 20, donde el NHL indolente es un linfoma de zona marginal o un linfoma folicular.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, donde el tratamiento previo para el linfoma indolente comprendía ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, gemcitabina, lenalidomida, prednisona, prednisolona, etopósido, procarbazona, epirubicina, bendamustina, cisplatino, oxaliplatino, citarabina, ifosfamida, carboplatino, dexametasona, mesna, carmustina, melfalán, solumedrol, metil-glioxal-bis(guanilhidrazona), tiotepa, metotrexato, ibrutinib; rituximab, obinituzumab, tisagenlecleucel, axicabtageno, brentuximab vedotina, fludarabina mitoxantrona, everolimus, bortezomib, navitoclax y combinaciones de estos,

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 14-22, donde el anticuerpo anti-CD20 es rituximab.

24. El método de la reivindicación 23, donde rituximab se administra al individuo a una dosis de 375 mg/m² por infusión IV, donde rituximab se administra al individuo una vez a la semana durante cuatro semanas y una vez al mes a partir de entonces.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde la variante del dominio Fc es una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat.

28. El método de la reivindicación 27, donde la variante del dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 y 27-28, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-24 y 26-28, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc forma un homodímero.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc se administra al individuo a una dosis de 10 mg/kg una vez por semana (QW).

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 14-31, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc se administra al individuo a una dosis de 15 mg/kg una vez por semana (QW).

34. El método de la reivindicación 32 o 33, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc se administra al individuo por infusión IV.

35. Un kit que comprende un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc en un portador farmacéuticamente aceptable, para usar en combinación con pembrolizumab para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en un individuo que lo necesite,

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y donde el individuo es un ser humano.

36. El kit de la reivindicación 35, donde el NSCLC en el individuo ha progresado con una terapia previa con inhibidores de puntos de control (CPI) y/o tiene una puntuación de proporción tumoral (TPS) de PD-L1 de menos de 50 %.

37. Un kit que comprende un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc en un portador farmacéuticamente aceptable, para usar en combinación con pembrolizumab para tratar carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) en un individuo que lo necesite,

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el HNSCC en el individuo ha progresado durante una terapia previa con platino o después de la terapia con platino y donde el individuo es un ser humano.

38. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 34-37, que comprende además instrucciones para administrar pembrolizumab a una dosis de 200 mg cada 3 semanas (Q3W) por infusión IV.

39. Un kit que comprende un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc en un portador farmacéuticamente aceptable para usar en combinación con trastuzumab para tratar el cáncer gástrico/de unión gastroesofágica (GEJ) positivo para HER2 en un individuo que lo necesite.

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el cáncer gástrico/GEJ positivo para HER2 en el individuo ha progresado después de una terapia previa basada en fluoropirimidina o un tratamiento previo con un anticuerpo anti-HER2 y donde el individuo es un ser humano.

40. El kit de la reivindicación 39, comprende además instrucciones para administrar trastuzumab a una dosis inicial de 8 mg/kg y a una dosis de 6 mg/kg para cada dosis posterior y donde trastuzumab se administra al individuo por infusión IV cada 3 semanas (Q3W).

41. Un kit que comprende un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc en un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en combinación con rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (NHL) agresivo en un individuo que lo necesita.

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el NHL agresivo en el individuo es recidivante y/o refractario a un tratamiento previo para el NHL agresivo y no hay terapia curativa disponible y donde el individuo es un ser humano.

42. El kit de la reivindicación 41, donde el NHL agresivo es un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

43. El kit de la reivindicación 42, donde el DLBCL es un DLBCL *de novo* o un DLBCL transformado.

44. El kit de la reivindicación 41, donde el NHL agresivo es un linfoma de células del manto.

45. Un kit que comprende un polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc en un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en combinación con rituximab para el tratamiento del linfoma indolente en un individuo que lo necesita.

donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 85;

donde la variante del dominio Fc es

(i) una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende mutaciones A330S, P331S y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat;

(iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; o

(iv) una región Fc de IgG4 humana que comprende mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat; y

donde el linfoma indolente en el individuo es recidivante o refractario a un tratamiento previo para el linfoma indolente y donde el individuo es un ser humano.

46. El kit de la reivindicación 45, donde el linfoma indolente es un linfoma no Hodgkin (NHL) indolente.

47. El kit de la reivindicación 46, donde el NHL indolente es un linfoma de zona marginal o un linfoma folicular.

48. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 41-47, que comprende además instrucciones para administrar rituximab a una dosis de 375 mg/m² por infusión IV, donde el

rituximab se administra al individuo una vez por semana durante cuatro semanas y una vez al mes a partir de entonces.

49. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 35-48, donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85.

50. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 35-48, donde la variante del dominio SIRP α D1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

51. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 35-50, donde la variante del dominio Fc es una región Fc de IgG1 humana que comprende mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A, donde la numeración es según el índice EU de Kabat,⁵². El kit de la reivindicación 51 donde la variante del dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91.

52. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 35-49 y 51, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136.

53. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 35-48 y 50-51, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135.

54. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 35-53, donde el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc forma un homodímero.

55. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 35-54, que comprende además instrucciones para administrar el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc al individuo a una dosis de 10 mg/kg una vez por semana (QW).

56. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 41-54, que comprende además instrucciones para administrar el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc al individuo a una dosis de 15 mg/kg una vez por semana (QW).

57. El kit de la reivindicación 55 o 56, que comprende además instrucciones para administrar el polipéptido que comprende una variante del dominio SIRP α D1 y una variante del dominio Fc al individuo por infusión IV.