



No. 14-043469- -00009-0000

Fecha: 2015-10-26 16:06:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 48-19

JV

As. 127.240

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **14 043.469**- solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER POR EL USO DE ANTAGONISTAS DE UNIÓN AL EJE PD-1E INHIBIDORES DE MEK.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 6841 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 23 de Junio de 2015.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de cuarentaicinco (45) reivindicaciones, las cuales se mantienen plenamente sustentadas en las divulgaciones del capítulo descriptivo de la presente solicitud y no exceden de ninguna manera el alcance de la invención previamente reclamada.

Con relación a este nuevo pliego reivindicatorio, solicitamos sea tenido en cuenta que el mismo fue modificado en función de los comentarios y sugerencias del señor Examinador dadas las objeciones que cuestionan su patentabilidad, a fin de hacer más evidente su completa validez.

En este sentido, destacamos que el lenguaje de esta nueva divulgación fue modificado excluyendo cualquier mención a posibles métodos de tratamiento o materia exceptuada de patentabilidad, razón por la que afirmamos que la totalidad de las nuevas reivindicaciones es meritoria del privilegio de patente.

Más específicamente, es de notar que este nuevo pliego reivindicatorio describe una **composición farmacéutica** (reivindicaciones 1 a 30) y un **kit de partes farmacéutico** (reivindicaciones 31 a 45), ambos casos caracterizados de manera cuidadosa y detallada en cumplimiento de los lineamientos estipulados por la legislación y prácticas vigentes.

Por esta razón, solicitamos respetuosamente sea reconocido que la objeción que califica la materia reivindicada como una excepción a la patentabilidad carece ahora de todo fundamento, reconociendo a su vez la total pertinencia de este nuevo pliego reivindicatorio.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicitamos sea retirada dicha objeción y en consecuencia se dé lugar al estudio de este nuevo pliego reivindicatorio de ahora en adelante.

Ahora bien, en defensa de la novedad y nivel inventivo de la presente invención, es preciso señalar que como bien infiere el señor Examinador tras analizar nuestra pasada actuación en Respuesta a la oposición de Lafrancol S.A.S, el concepto técnico inventivo que da origen a la presente invención gira en torno a la **combinación de (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK**, lo cual es evidente dadas las enseñanzas de este nuevo pliego reivindicatorio.

De acuerdo con lo anterior, es nuestra intención expresar que ninguno de los documentos D1 ("*N3-Alkylated benzoimidazole derivatives as MEK inhibitors*", WO03077914), D2 ("*Oral formulations of a hedgehog pathway inhibitor*", WO2011057222) o D3 ("*Compositions, kits, and methods for identification, assessment, prevention, and therapy of cancer*", WO2011060328) mencionados en el Oficio técnico constituye una aproximación al objeto de la presente invención ya que los mismos

ignoran la combinación precisa de (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK como parte de una misma composición y kit de partes farmacéutico.

Debido a esto, es evidente que dichos documentos D1, D2 y D3 no anticipan de ninguna manera el concepto técnico inventivo que caracteriza a la presente invención, razón por la que consideramos que resulta imposible afirmar que los mismos sugieren o motivan el desarrollo de la materia que aquí se reivindica.

Por esta razón afirmamos que ninguna de las referencias en mención pone a disposición del versado en la materia la información necesaria para que este pueda desarrollar una composición y kit de partes como los aquí descritos, de manera obvia o en todo caso sin acudir a la aplicación de su propia habilidad inventiva.

Partiendo de lo dicho, solicitamos sea reconocido que dichos documentos D1, D2 y D3 no constituyen soporte documental suficiente que permita atribuirle obviedad a la presente invención pues los mismos ignoran tanto el concepto técnico inventivo como la caracterización precisa presentada a lo largo de este nuevo pliego reivindicatorio, fallando por tanto en anticipar el objeto de la presente solicitud.

Más aún, afirmamos que el citado arte previo carece igualmente de información o datos experimentales que demuestren los beneficios en términos de efectividad y eficacia de la combinación propuesta por la presente invención, de manera tal que el comportamiento terapéutico de la misma era completamente desconocido para el versado en la materia.

En este orden de ideas, es oportuno señalar que como es bien sabido en el campo técnico, resulta imposible predecir el comportamiento de una combinación de fármacos y su eficacia como parte de una terapia contra el cáncer, razón por la que reiteramos que el desarrollo de la presente invención no se ve guiado por ninguna expectativa de éxito proveniente del arte previo o de los conocimientos generales del versado en la materia.

En conexión con lo dicho, vale la pena agregar que las consideraciones farmacéuticas –entendidas como todos los aspectos farmacotécnicos, farmacocinéticos, biofarmacéuticos y de estabilidad– implicados en el desarrollo de una composición que incluye una combinación determinada de fármacos no pueden de ninguna manera ser extrapoladas a partir del comportamiento de cada uno de dichos fármacos en sus formulaciones independientes pues los mismos son únicamente aplicables a una combinación estricta de activos y excipientes y de ninguna manera resultan extrapolables a cualquier otro tipo de molécula o combinación.

Evidentemente, el versado en la materia al momento de desarrollar la presente invención enfrentaría una serie de retos y desafíos dada la necesidad de procurar la total **seguridad, eficacia y efectividad** de la nueva composición teniendo en cuenta siempre que el comportamiento de los principios activos presentes en la misma es sumamente variable y además, impredecible.

Así las cosas, afirmamos que las divulgaciones del arte previo no garantizan de ninguna manera el éxito en términos de eficacia y estabilidad que exhibe la presente invención ya que, como se mencionó anteriormente y como bien reconocerá el versado en la materia, el hecho de que los documentos D1, D2 y D3 den a conocer composiciones farmacéuticas estables y eficaces que comprenden fármacos inhibidores de MEK y/o antagonistas de la unión al eje PD-1 no permite predecir y mucho menos asegurar que una nueva composición que incorpora una **combinación de activos totalmente inexplorada** presentará un comportamiento semejante.

Por esta razón, afirmamos que aún si el versado en la materia decidiera tomar las enseñanzas de dichos documentos como punto de partida para el desarrollo de una nueva composición, este se limitaría a mantener la caracterización de dichas anterioridades en lugar de dirigirse precisamente a desarrollar una **composición y kit de partes farmacéutico que combina (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK**.

Demostrando así el alejamiento que promueven los documentos citados por el señor Examinador con respecto al objeto de la presente solicitud, solicitamos sea reconocido que los mismos no proporcionan ninguna información de utilidad para el versado en la materia interesado en el desarrollo de las composiciones y kits de partes farmacéuticos reivindicados a lo largo de este nuevo pliego reivindicatorio.

A la luz de lo anterior, solicitamos sea reconocido que dicho versado en la materia no contaba con ninguna motivación para combinar de manera puntual (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK como parte de una misma composición y kit de partes, razón por la que la presente invención cumple satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo.

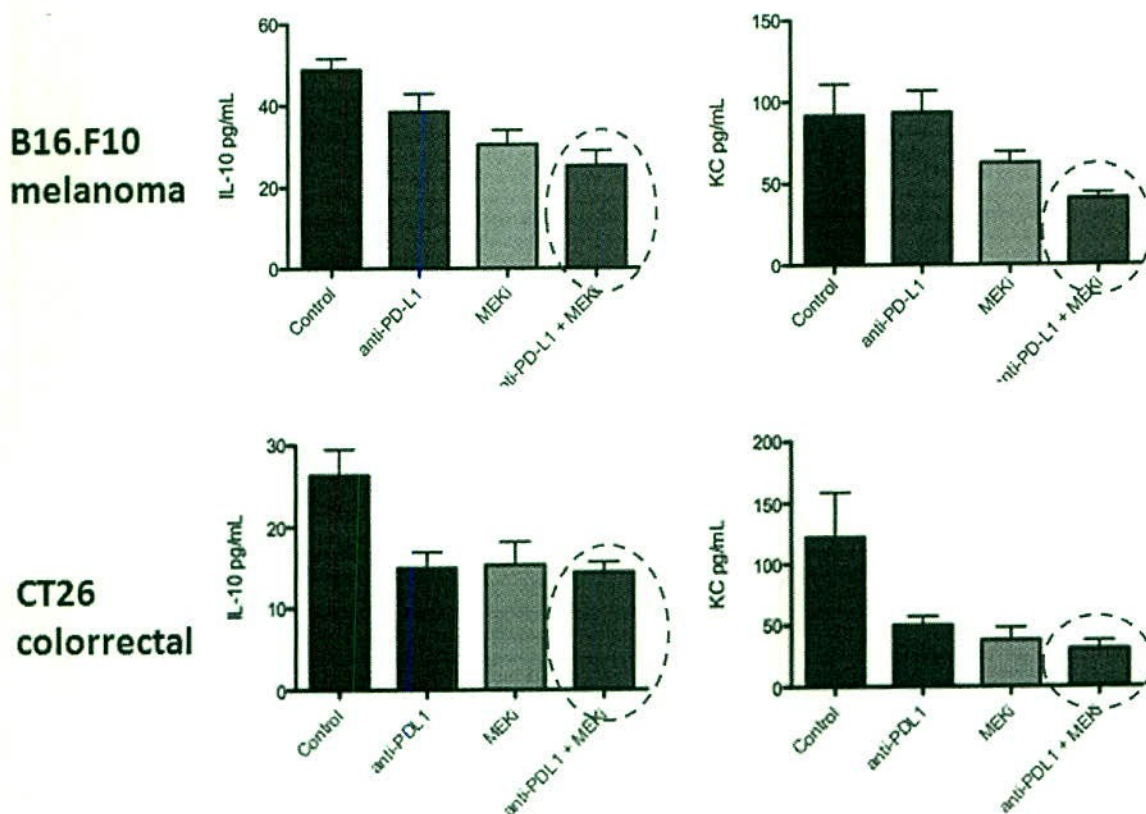
Como muestra adicional de la patentabilidad de la materia aquí divulgada y de los efectos técnicos que la misma alcanza, es de notar que la presente solicitud sustenta de manera apropiada que la combinación de (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK como parte de una misma composición y kit de partes resulta **más efectiva** que el uso de dichos dos agentes terapéuticos por separado en el tratamiento de tumores, hechos que expondremos a continuación.

En particular, el Ejemplo 4 demuestra que el tratamiento combinado con (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK permite **reducir en mayor medida los niveles séricos de citoquinas**, las cuales son unas de las proteínas responsables de promover el crecimiento tumoral, comparando tales resultados frente al comportamiento de dichos fármacos por separado como indica el siguiente fragmento:

“Los niveles IL-10 se redujeron con anticuerpo anti-PD-L1 o tratamiento de MEKi solo pero se redujeron significativamente por el co-tratamiento con anticuerpos de MEKi y anti-PD-L1. Además, los niveles de suero de la quimiocina KC murina, homóloga de la quimiocina IL-8 humana que es conocida por cumplir un rol en la progresión tumoral, también se redujeron significativamente en los modelos in vivo para tumores de melanoma (Figura 6B) y colorrectales (Figura 6D) estando la reducción más significativa inducida por el co-tratamiento con anticuerpos de MEKi y anti-PD-L1. Estos resultados indican que el tratamiento combinado de anticuerpos anti-PD-L1 y MEKi inhibe la liberación de citoquinas que promueve el crecimiento tumoral.”

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud, Ejemplo 4

Inclusive, la Figura 6 ilustra de mejor manera dicho comportamiento:



Adaptada del capítulo descriptivo de la presente solicitud, Figura 6

Tal y como se indica en cada una de las gráficas anteriores, la mayor reducción de los niveles de IL-10 (interleuquina) y KC (quimiocina) fue lograda por la combinación de un agente anti-PDL1 y un inhibidor de MEK, evidenciando de este modo un **efecto técnico superior** al logrado por los mismos fármacos por separado.

Por otro lado, los Ejemplos 5 y 6 demuestran que el tratamiento combinado con (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK permite inhibir en mayor medida el crecimiento tumoral *in vivo* en comparación con la inhibición lograda por los mismos ingredientes activo por separado, analizando el efecto de los mismos sobre el crecimiento de tumores colorrectales y melanoma respectivamente.

A este respecto, la descripción de la presente solicitud afirma lo siguiente:

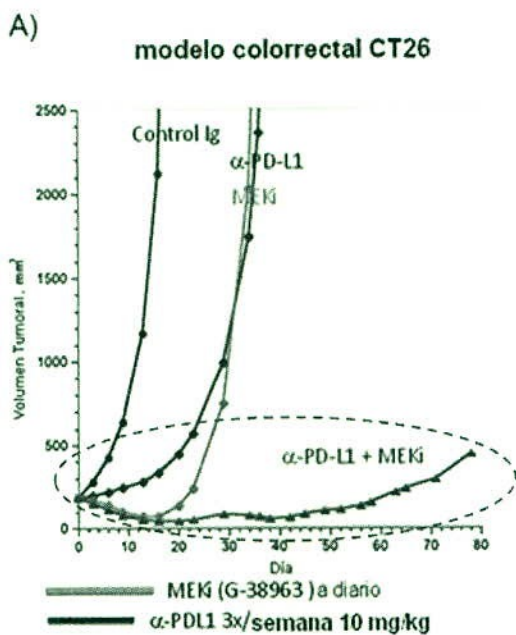
*"El tratamiento combinado con el anticuerpo anti-PD-L1 y MEKi GDC-0973 demostró que la **reducción potenciada del crecimiento tumoral** durante un **período de tiempo más extenso** en comparación con únicamente el tratamiento con anticuerpos anti-PD-L1 o MEKi GDC-0973.*

(...)

El tratamiento combinado con el anticuerpo anti-PD-L1 y G02443714 dio lugar a la reducción potenciada del crecimiento tumoral durante un período de tiempo más extenso en comparación con el tratamiento únicamente con anticuerpos anti-PD-L1 o G02443714 con una respuesta parcial del 20% observada a los 18 días (Figura 9). El tratamiento combinado con el anticuerpo anti-PD-L1 y G02442104 también dio lugar a la reducción potenciada del crecimiento tumoral durante un período de tiempo más extenso en comparación con el tratamiento únicamente con anticuerpos anti-PD-L1 o MEKi G02442104 con una respuesta parcial de 40% y una respuesta completa del 10% observada a los 37,5 días (Figura 10). Además, el tratamiento combinado con el anticuerpo anti-PD-L1 y G00039805 dio lugar a la reducción potenciada del crecimiento tumoral durante un período de tiempo más extenso en comparación con únicamente el tratamiento con anticuerpos anti-PD-L1 o MEKi G00039805 con una respuesta parcial del 30% observada a los 22 días (Figura 11). En conjunto, estos resultados demuestran que una variedad de inhibidores de MEK puede potenciar la actividad anti-tumoral de anticuerpos anti-PD-L1 para inhibir el crecimiento tumoral."

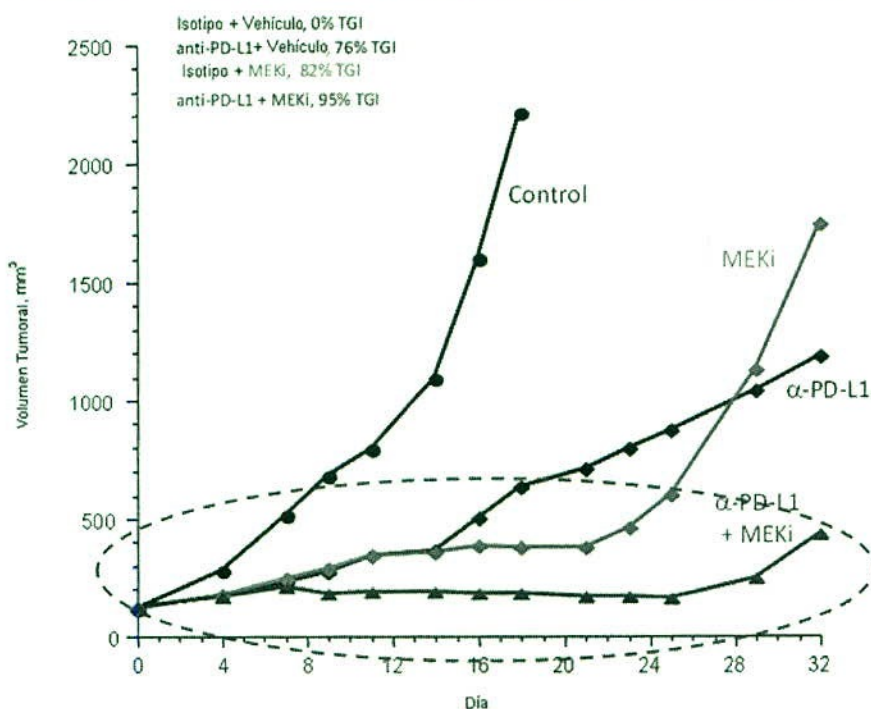
Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud, Ejemplo 5

En complemento de lo anterior, reproducimos a continuación las Figuras 7A y 12 para referencia del señor Examinador, ya que las mismas ilustran el ventajoso comportamiento logrado por la combinación de los dos agentes terapéuticos en mención:



Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud, Figura 7A

Figura 12 **Modelo de melanoma S91 de Cloudman**



Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud, Figura 12

Según ilustran la anteriores gráficas, la combinación de (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK permitió **controlar el volumen del tumor tratado** -tumor colorrectal y melanoma respectivamente- de manera más eficaz que en los casos en los que se empleó cada uno de dichos agentes por separado, lo cual demuestra la **superioridad terapéutica** de la presente invención.

Inclusive, llamamos la atención sobre el hecho de que, en términos generales, el efecto alcanzado por la presente invención corresponde a la ***inhibición del crecimiento tumoral***, permitiendo que el tamaño de los tumores se mantenga o incluso disminuya a lo largo del tiempo, lo cual ni siquiera es logrado por la utilización del antagonista de unión al eje PD-1 y el inhibidor de MEK por separado.

En vista de esto, es claro que la presente invención logra un **efecto sinérgico** mediante la combinación de dichos dos ingredientes activos, hecho que no se ve anticipado o sugerido en ningún momento por el estado de la técnica y que por tanto, constituye una muestra contundente de la patentabilidad de la misma.

En relación con dicho **efecto sinérgico**, solicitamos sea tenido en cuenta que el mismo es estudiado y analizado a lo largo de la materia consignada en el capítulo descriptivo, tal y como enseña el siguiente fragmento:

*"El tratamiento combinado con anticuerpos anti-PD-L1 y MEKi **inhibió significativamente el crecimiento tumoral** en ambas líneas celulares de melanoma. (...) Estos resultados indican que MEKi **potenció específicamente la actividad anti-tumoral del bloqueo de PD-L1** y, por lo tanto, que **operó sinérgicamente** con los anticuerpos anti-PD-L1 para inhibir el crecimiento tumoral de melanoma."*

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud, Ejemplo 6

Dicho esto, concluimos que la presente invención representa una **alternativa terapéutica combinada efectiva en el tratamiento o retraso de la progresión del cáncer**, simbolizando un importante aporte al campo técnico dada la evidente necesidad de contar con nuevas y mejores terapias para el tratamiento de enfermedades tan cruciales como la mencionada.

Asimismo, solicitamos sea reconocido que dicho **efecto sinérgico** representa un efecto técnico sorprendente en la medida que ni el versado en la materia ni el campo técnico podrían haber previsto dicho desenlace a causa del desarrollo de una composición y kit de partes farmacéutico que combina dos agentes terapéuticos distintos, ignorando la posibilidad de alcanzar mejores resultados que con la utilización independiente de los mismos.

De este modo, concluimos que además de cumplir satisfactoriamente con los requisitos de novedad y nivel inventivo, la presente invención exhibe indicios adicionales de inventivo pues manifiesta un claro **efecto sinérgico** que como tal, representa un efecto técnico sorprendente que ratifica la entera patentabilidad de la materia aquí descrita.

En virtud de los argumentos y evidencias aquí presentadas, concluimos que la totalidad de la materia que conforma la presente divulgación constituye materia patentable que además cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo, razón por la que las objeciones emitidas en contra de su patentabilidad carecen ahora de todo fundamento.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

127240

11



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0053679

Bogotá D.C., Mayo 13 de 2015 - 16:29:54

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	698966763	12/05/2015	34.228.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	160.000.00
			\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043469- -00009-0000

Fecha: 2015-10-26 16:06:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 13 de 2015 - 16:30:12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 113317

Bogotá D.C., Octubre 16 de 2015 - 09:18:39

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113268	16/10/2015	7.960.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113277	16/10/2015	7.960.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113279	16/10/2015	6.534.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113293	16/10/2015	1.785.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113296	16/10/2015	6.314.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	320.000.00
			\$320.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043469- -00009-0000

Fecha: 2015-10-26 16:06:44
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 113318

Bogotá D.C., Octubre 16 de 2015 - 09:18:39

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113268	16/10/2015	7.960.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113277	16/10/2015	7.960.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113279	16/10/2015	6.534.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113293	16/10/2015	1.785.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113296	16/10/2015	6.314.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	320.000.00
			\$320.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-043469- -00009-0000

Fecha: 2015-10-26 16:06:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 16 de 2015 - 09:18:43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 113319

Bogotá D.C., Octubre 16 de 2015 - 09:18:39

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113268	16/10/2015	7.960.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113277	16/10/2015	7.960.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113279	16/10/2015	6.534.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113293	16/10/2015	1.785.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	113296	16/10/2015	6.314.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	320.000.00
			\$320.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043469- -00009-0000

Fecha: 2015-10-26 16:06:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18 19

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 y un inhibidor de MEK.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de unión a PD-1, un antagonista de unión a PD-L1 y un antagonista de unión a PD-L2.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de unión a PD-1.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el antagonista de unión a PD-1 inhibe la unión de PD-1 a sus parejas de ligando de unión.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antagonista de unión a PD-1 inhibe la unión de PD-1 a PD-L1.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antagonista de unión a PD-1 inhibe la unión de PD-1 a PD-L2.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antagonista de unión a PD-1 inhibe la unión de PD-1 a ambos PD-L1 y PD-L2.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antagonista de unión a PD-1 es un anticuerpo.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el antagonista de unión a PD-1 es MDX-1106.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el antagonista de unión a PD-1 es MK-3475.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el antagonista de unión a PD-1 es CT-011.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antagonista de unión a PD-1 es AMP-224.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de la unión PD-L1.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el antagonista de la unión PD-L1 inhibe la unión de PD-L1 a PD-1.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el antagonista de la unión PD-L1 inhibe la unión de PD-L1 a B7-1.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el antagonista de la unión PD-L1 inhibe la unión de PD-L1 a ambos PD-1 y B7-1.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el antagonista de la unión PD-L1 es un anticuerpo.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el antagonista de la unión PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en: YW243.55.S70, MPDL3280A, y MDX-1105.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende HVR-H1 de secuencia SEQ ID NO:15, HVR-H2 de secuencia SEQ ID NO:16, y HVR-H3 de secuencia SEQ ID NO:3; y una cadena liviana que comprende HVR-L1 de secuencia SEQ ID NO:17, HVR-L2 de secuencia SEQ ID NO:18, y HVR-L3 de secuencia SEQ ID NO:19.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 y una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un antagonista de la unión PD-L2.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el antagonista de la unión PD-L2 es un anticuerpo.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el antagonista de la unión PD-L2 es una inmunoadhesina.

24. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el inhibidor de MEK es un inhibidor competitivo de MEK.

25. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el inhibidor de MEK es más selectivo en contra de una activación de mutación KRAS.

26. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el inhibidor de MEK es un inhibidor alostérico de MEK.

27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el inhibidor de MEK es más selectivo en contra de una activación de mutación BRAF.

28. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el inhibidor de MEK es un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el inhibidor de MEK se selecciona del grupo que consiste en G02442104, G-38963, G02443714, G00039805 y GDC-0973, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el inhibidor de MEK es G02443714, G02442104 o G00039805.

31. Un kit de partes farmacéutico o un kit que comprende un antagonista de unión al eje PD-1 y un inhibidor de MEK.

32. El kit de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el inhibidor de MEK es un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El kit de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el inhibidor de MEK se selecciona del grupo que consiste de G02442104, G-38963, G02443714, G00039805 y GDC-0973, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

34. El kit de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un anticuerpo.

35. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo es capaz de inhibir la unión entre PD-L1 y PD-1 y/o entre PD-L1 y B7-1.

36. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

37. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de fragmentos Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, y (Fab')₂.

38. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

39. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano.

40. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende HVR-H1 de secuencia SEQ ID NO:15, HVR-H2 de secuencia SEQ ID NO:16, y HVR-H3 de secuencia SEQ ID NO:3; y una cadena liviana que comprende HVR-L1 de secuencia SEQ ID NO:17, HVR-L2 de secuencia SEQ ID NO:18, y HVR-L3 de secuencia SEQ ID NO:19.

41. El kit de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de secuencia SEQ ID NO:24 y una región variable de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de secuencia SEQ ID NO:21.

42. El kit de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 se selecciona del grupo que consiste de: YW243.55.S70, MPDL3280A, y MDX-1105.

43. El kit de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1.

44. El kit de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste de: MDX-1106, MK-3475, CT-011, y AMP-224.

45. El kit de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el antagonista de unión al eje PD-1 es una inmunoadhesina anti-PD-1.