

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2018/0005932.

**Solicitud de registro de Patente de Invención denominada
“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE TIENEN
INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4”.**

Solicitud PCT No. PCT/US2016/066060.

Solicitante: MACROGENICS, INC.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **MACROGENICS, INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 6693** del 25 de julio de 2019.

1. Respecto al Objeto de la Invención

De acuerdo al oficio en referencia, el examinador caracteriza el problema resuelto por las moléculas biespecíficas reclamada por el solicitante y la respectiva solución a dicho problema. Específicamente, el examinador en dicho oficio caracteriza el problema resuelto por el Solicitante indicando que *“El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones inmunogénicas para atacar células de Cáncer o células infectadas por patógenos”*, y caracteriza la respectiva solución indicando que *“Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos biespecíficos para PD-1 y CTLA-4”*.

Sobre lo anterior, el solicitante afirma respetuosamente que el problema y la solución de estas caracterizaciones no son aplicables a las moléculas biespecíficas de las nuevas reivindicaciones que ahora se presentan junto con esta respuesta, y

que el problema técnico es diferente al que se plantea en el Oficio en referencia como se explica a continuación.

El solicitante desea aclarar que las reivindicaciones modificadas están dirigidas a *moléculas biespecíficas* que contienen elementos de anticuerpos, pero que tienen una estructura diferente a la de un anticuerpo. La nueva reivindicación 1 establece que la molécula biespecífica es un (i) un diacuerpo o un (ii) una molécula de unión trivalente. La descripción de la solicitud muestra que tales moléculas biespecíficas tienen una estructura diferente a la de un anticuerpo. Las moléculas biespecíficas de las nuevas reivindicaciones 15 y 18, por ejemplo, tienen la estructura general mostrada en la figura 3B, y las moléculas biespecíficas de las reivindicaciones 14 y 16 tienen la estructura general mostrada en la figura 6A, que claramente difieren de una estructura de anticuerpos.

El solicitante también desea aclarar que las moléculas biespecíficas descrita en las nuevas reivindicaciones modificadas abordan el problema de los eventos adversos causados por los inmunoterapéuticos. La descripción de la presente solicitud establece en su párrafo [0020], por ejemplo, que:

“el uso de anticuerpos anti-CTLA-4 induce efectos secundarios bien identificados denominados como ‘eventos adversos inmunorrelacionados’ (irAE). Los IrAE incluyen colitis/diarrea, dermatitis, hepatitis, endocrinopatías, y miopatía inflamatoria”

La descripción también establece en su párrafo [0392] que se han reportado eventos adversos para monos cynomolgus tratados con el anticuerpo CTLA-4 Ipilimumab a una dosis de 5 mg/kg.

Como solución a este problema, el solicitante proporciona las moléculas biespecíficas que ahora se reclaman. Por ejemplo, los animales fueron tratados con moléculas biespecíficas que tienen la estructura mencionada en la nueva reivindicación 1, en donde de acuerdo al párrafo [0386] de la descripción de la solicitud:

“No hubo observaciones clínicas adversas en los animales que recibieron 3 dosis hasta de 75 mg/kg/semanas. En particular, no se observó diarrea”

Por consiguiente, el solicitante inventó las moléculas biespecíficas con la estructura reclamada en las nuevas reivindicaciones modificadas 1 a 18 como una solución al problema de los eventos adversos causados por inmunoterapéuticos.

2. Respecto a la patentabilidad de la solicitud

El Oficio en referencia, en su sección 2, objetó la antigua reivindicación 3 y declaró que los métodos de tratamiento terapéutico aplicados a los seres humanos no son patentables. Sobre esta objeción se indica que las nuevas reivindicaciones modificadas no están dirigidas a métodos de tratamiento terapéutico aplicados a seres humanos, ya que están dirigidos a moléculas biespecíficas y composiciones farmacéuticas de las mismas.

La nueva reivindicación 11 define que la molécula biespecífica provoca menos eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE) cuando se administra a un mono, y no a un humano.

La nueva reivindicación 12 especifica que la molécula biespecífica provoca menos eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE) si se administra a un sujeto, y no requiere, ni reclama, que la molécula sea administrada al sujeto.

Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas, en particular las reivindicaciones 11 y 12, no están dirigidas a métodos de tratamiento terapéutico aplicados a seres humanos.

3. Respecto al Título de la solicitud

En el numeral 3.1 del Oficio No. **6693**, se presentan las siguientes observaciones sobre el título de la solicitud:

“El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005932 el 8 de junio de 2018, tituló la invención como: ‘MOLÉCULAS BIESPECÍFICAS QUE TIENEN INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4, Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS’. Este título menciona ‘Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS’. Se le recuerda al solicitante que ‘los usos’ no son patentables en esta oficina. Por lo tanto, se le sugiere

el título siguiente: 'ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE TIENEN INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4' "

Con el objetivo de superar esta objeción, es deseo del solicitante cambiar el título de la solicitud como lo sugiere el examinador, quedando el título de la siguiente forma:

"ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE TIENEN INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4"

4. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 3.2. del oficio No. **6693**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *La reivindicación 1 no es concisa, porque reclama un anticuerpo biespecífico sin incluir las secuencias de los CDRs, y las SEQ ID NOs de las cadenas pesadas y livianas para cada antígeno: PD-1 y CTLA-4. Generando un amplio número de posibilidades de secuencias de anticuerpo, que no han sido exploradas por el solicitante, lo cual, no permite determinar el alcance de la solicitud. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, se sugiere caracterizar los anticuerpos sus secuencias CDRs y las SEQ ID NOs de las cadenas pesada y liviana de cada antígeno, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.*
- *La reivindicación 2 no es clara, porque caracteriza la invención por un resultado alcanzar, toda vez que, caracteriza la molécula biespecífica reclamada como "la molécula muestra una actividad que se intensifica en relación con tal actividad mostrada por dos moléculas mono-específicas una de las cuales posee el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 y la otra de las cuales (...)"*. Se sugiere caracterizar mencionando las características técnicas esenciales de la invención.

- Las reivindicaciones 8 a 19 no son claras, toda vez que, incluyen dentro de la caracterización de la molécula biespecífica, los términos imprecisos “capaces o capaces”. Se le sugiere eliminarlo.
- La reivindicación 12 no es clara, porque caracteriza la invención por un resultado alcanzar, toda vez que caracteriza la molécula biespecífica reclamada como “la molécula promueve la estimulación de células inmunes”. Se sugiere eliminar.
- La reivindicación 13 no es clara porque caracteriza la invención por un resultado alcanzar, toda vez que caracteriza la molécula biespecífica reclamada como “la estimulación de células inmunes resulta en (...)”. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 17 y 18 carecen de concisión, toda vez que repiten la materia reclamada, donde la reivindicación 17 es la misma materia de la reivindicación 15 y la reivindicación 18 es la misma materia de la 16. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 21 a 24 no son concisas ni claras, toda vez que se repite en dichas reivindicaciones independientes las diferentes opciones de secuencias de anticuerpo biespecífico reclamados en la reivindicación 20 e identificadas como A a F. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.

Con el fin de superar las objeciones presentadas respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Sobre la objeción a la reivindicación 1, que, según el examinador, no era concisa por estar dirigida a un anticuerpo biespecífico sin incluir las secuencias de los CDRs, el solicitante indica que todas las nuevas reivindicaciones ahora incluyen las secuencias de CDR específicas,

secuencias de VH y VL específicas, o secuencias de cadena de polipéptidos específicas, y por lo tanto son concisas de acuerdo a las consideraciones del examinador.

- Sobre la objeción a la reivindicación 2, que, según el examinador, no era clara, porque estaba caracterizada por un resultado alcanzar, se indica que, la nueva reivindicación 2 ahora no menciona la característica objetada por el examinador.
- Sobre la objeción a las reivindicaciones 8 a 19, que según el examinador no eran claras ya que incluían el término supuestamente impreciso "capaz", se indica que las nuevas reivindicaciones modificadas ahora no incluyen dicho término.
- Sobre la objeción a la reivindicación 12, que, según el examinador, no era clara porque se caracterizó la molécula por promover "*la estimulación de células inmunes*", se indica que el fragmento objetado se eliminó.
- Sobre la objeción a la reivindicación 13, que, según el examinador, no era clara porque se caracterizó la molécula por el resultado de "*la estimulación de células inmunes*", se indica que el fragmento objetado se eliminó.
- Sobre la supuesta falta de concisión de los grupos de reivindicaciones 17 y 18, y 21 a 14, se indica que ninguna reivindicación del nuevo capítulo reivindicatorio que ahora se presenta duplica la misma materia presente en una reivindicación anterior.

De acuerdo a lo anterior, el solicitante respetuosamente afirma que las nuevas reivindicaciones modificadas son claras y concisas.

5. Respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

En los numerales 4, 5 y 6 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente carecen de novedad y nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **WO 2014/209804 (D1)** y **CN104974253 (D2)**.

5.1. Novedad

Sobre la novedad, se declaró en el análisis de patentabilidad presentado en el Oficio en referencia que las reivindicaciones 1, 2, 4 a 14 y 25 carecían de novedad sobre el documento D1, y que las reivindicaciones 1, 2, 4 a 14, 17 y 25 carecían de novedad sobre el documento D2.

Sobre lo anterior, el solicitante no entiende por qué la reivindicación 17, cuyo alcance era más estrecho que el de la reivindicación 15, habría sido rechazada por presunta falta de novedad sobre el documento D2 cuando la reivindicación 15 no fue rechazada. Al parecer, el Oficio en referencia no pretendía el rechazo de la reivindicación 17 por falta de novedad sobre el documento D2, y sobre esto se solicita a este Despacho una aclaración.

En la nueva reivindicación 1, se incluyeron las limitaciones de las antiguas reivindicaciones 15 y 16, que no fueron objetadas por novedad según el análisis de patentabilidad del Oficio en referencia, y que, de acuerdo a dicho Oficio, son novedosas sobre los documentos D1 y D2. Los documentos D1 y D2 no revelan la estructura mencionada en las nuevas reivindicaciones modificadas 1 a 18 y, por lo tanto, son novedosas sobre los documentos citados.

5.2. Nivel Inventivo

Sobre el nivel inventivo, se declaró en el análisis de patentabilidad presentado en el Oficio en referencia que las reivindicaciones 15 a 24 carecían de nivel inventivo sobre el documento D1, y, en general, se caracterizó el problema resuelto por el solicitante como *“la necesidad de proporcionar composiciones inmunogénicas para atacar células de Cáncer o células infectadas por patógenos”*, y se caracterizó la solución del Solicitante como proporcionar un anticuerpos biespecíficos para PD-1 y CTLA-4.

Como se explicó anteriormente, el solicitante respetuosamente afirma que las moléculas biespecíficas de las nuevas reivindicaciones modificadas resuelven un problema diferente correspondiente al problema de los eventos adversos causados por inmunoterapéuticos. La descripción de la solicitud establece en su párrafo

[0020], por ejemplo, que los anticuerpos anti-CTLA-4 inducen eventos adversos relacionados con el sistema inmune, que incluyen colitis/diarrea, dermatitis, hepatitis, endocrinopatías, y miopatía inflamatoria. La descripción también establece en su párrafo [0392] que se han reportado eventos adversos para monos cynomolgus tratados con el anticuerpo CTLA-4 Ipilimumab a una dosis de 5 mg/kg. Por lo tanto, con la invención de la solicitud, el solicitante resolvió el problema de los eventos adversos causados por inmunoterapéuticos.

Las moléculas biespecíficas que ahora se reclaman proporcionan una solución a este problema al reducir o anular dichos eventos adversos. Por ejemplo, ciertas moléculas biespecíficas que contienen la estructura reclamada en la nueva reivindicación 1 se probaron en monos cynomolgus y los resultados, tal y como se reportaron en el párrafo [0386] de la descripción, indican que no hubo observaciones clínicas adversas, incluida la diarrea, en animales tratados con una dosis de 5 mg/kg, ni tampoco eventos adversos a una dosis de un orden de magnitud superior a 5 mg/kg. En el análisis mostrado en el Oficio en referencia, no hay nada que refute la conclusión de que tales resultados fueron inesperados. Esta conclusión se hace más evidente por el anticuerpo CTLA-4 Ipilimumab que causa eventos adversos a una dosis de 5 mg/kg. Por lo tanto, el solicitante demostró que las moléculas biespecíficas que tienen las regiones VH y VL descritas en la nueva reivindicación 1 proporcionan una solución al problema de los eventos adversos causados por inmunoterapéuticos.

El documento D1 aborda un problema y una solución diferentes de la presente solicitud. En su párrafo [0006], el documento D1 identifica el problema de proporcionar agentes potentes para el tratamiento del cáncer. En su párrafo [0007], el documento D1 establece que la solución es proporcionar moléculas biespecíficas que exhiban una eficacia superior a las moléculas anti-PD-1 o anti-CTLA-4 administradas por separado o en combinación para el tratamiento del cáncer. En sus párrafos [0176] a [0179], por ejemplo, el documento D1 no proporciona evidencia que muestre que las moléculas biespecíficas descritas reducen o anulan los eventos adversos, o reducen o anulan los eventos adversos a una dosis significativamente mayor que una dosis de 5 mg/kg.

El documento D1 citado, por lo tanto, aborda un problema y una solución diferente que el solicitante, y las moléculas biespecíficas que tienen la estructura mencionada en las nuevas reivindicaciones 1 a 18 modificadas, por lo tanto, son inventivas sobre el documento D1.

Por todo lo anterior se concluye que las reivindicaciones independientes en cuestión poseen características que no se dan a conocer de manera obvia para una persona versada en la materia por los documentos D1 o D2, por ende la presente invención debe ser considerada como novedosa y con nivel inventivo sobre el estado de la técnica presentado por el Examinador.

6. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del Examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 5 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por los documentos D1 y D2, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir las estructura de las moléculas biospecíficas que ahora se reclaman.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 18 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

7. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

Petición

Solicito al Despacho, y en el evento que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas aún existen objeciones, que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

En este sentido, y de acuerdo con lo establecido en el inciso segundo del numeral 1.2.2.5.1 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única, requiero se me comunique a través del SIPI o cualquier otro medio la existencia de estas objeciones para, de esta manera, proceder a realizar el nuevo pago del examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-982

REIVINDICACIONES (Con marcas de corrección)

1. Una molécula biespecífica que ~~posee uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítopos de PD-1 y uno o más sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un/unos epítopos de CTLA-4, caracterizado porque la molécula comprende:~~

(A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58; y

(B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:90 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91;

en donde la molécula biespecífica es:

(i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o

(ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos.

2. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque ~~la molécula muestra una actividad que se intensifica en relación con tal actividad mostrada por dos moléculas mono-específicas una de las cuales posee el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58 y la otra de las cuales posee el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une CTLA-4.~~

3. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:86 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:87.

4. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une CTLA-4 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:91 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91.

~~3. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la molécula obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) cuando se administra a un sujeto en necesidad de la misma en relación con tales irAE obtenidos por la administración de un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4.~~

45. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-a 34, caracterizada porque la molécula comprende una Región de Fc.

56. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la Región de Fc es una Región de Fc variante que comprende:

(A) una o más modificaciones de aminoácidos que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR; y/o

(B) una o más modificaciones de aminoácidos que intensifican la vida media en suero de la Región Fc variante.

67. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 56, caracterizada porque la una o más modificaciones que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR comprenden

la sustitución de L234A~~+~~ o L235A~~+~~ o L234A y L235A, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

78. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 5~~o~~ 6, caracterizada porque la una o más modificaciones que intensifican la vida media en suero de la Región de Fc variante comprenden la sustitución de M252Y; o M252Y y S254T; o M252Y y T256E; o M252Y, S254T y T256E; o K288D y H435K, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

89. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1~~7~~ a 8, ~~caracterizada porque la molécula que es el un~~ diacuerpo y que comprende dos sitios de unión al epítipo capaces de unión que unen inmunoespecíficamente a un epítipo de PD-1 y dos sitios de unión al epítipo ~~capaces de unión que unen~~ inmunoespecíficamente a un epítipo de CTLA-4.

910. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1~~7~~ a 8, ~~caracterizada porque la molécula que es la una~~ molécula de unión trivalente y que comprende dos sitios de unión al epítipo capaces de unión que unen inmunoespecífica a un epítipo de PD-1 y un sitio de unión al epítipo ~~capaces de unión que une~~ inmunoespecíficamente a un epítipo de CTLA-4.

311. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 102, caracterizada porque la molécula que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) cuando se administra a un sujeto en necesidad de la misma mono en relación con tales irAE obtenidos por la administración de un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4.

12. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que obtiene pocos eventos adversos

inmunes relacionados (irAE) si se administra a un sujeto en necesidad de la misma en relación con tales irAE obtenidos por la administración de un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4.

~~10. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizada porque la molécula es capaz de unirse a las moléculas de PD-1 y CTLA-4 presentes en la superficie celular.~~

~~11. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizada porque la molécula es capaz de unirse de forma simultánea un PD-1 y CTLA-4.~~

~~12. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada porque la molécula promueve la estimulación de células inmunes.~~

~~13. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la estimulación de células inmunes resulta en:~~

~~(A) proliferación de células inmunes; y/o~~

~~(B) producción y/o liberación de células inmunes de al menos una citocina; y/o~~

~~(C) producción y/o liberación de células inmunes de al menos una molécula lítica; y/o~~

~~(D) expresión de células inmunes de al menos un marcador de activación.~~

~~14. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque las células inmunes son un linfocito T o una célula NK.~~

~~15. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera~~

~~de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque los sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de PD-1 que comprende:~~

~~(A) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 de VL (SEQ ID NO:87); o~~

~~(B) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:47) y el Dominio de VL de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:48); o~~

~~(C) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:49) y el Dominio de VL de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:50); o~~

~~(D) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:51) y el Dominio de VL de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:52); o~~

~~(E) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:53) y el Dominio de VL de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:54); o~~

~~(F) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:55) y el Dominio de VL de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:56); o~~

~~(G) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:57) y el Dominio de VL de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:58); o~~

~~(H) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:59) y el Dominio de VL de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:60); o~~

~~(I) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:61) y el Dominio de VL de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:62).~~

~~16. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque el sitio de unión a los epítopos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprende:~~

~~(A) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91); o~~

~~(B) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:76) y el Dominio de VL de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:77); o~~

~~(C) las seis CDR del Dominio de VH de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:78) y el Dominio de VL de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:79).~~

~~17. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizada porque los sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de PD-1 que comprende:~~

~~(A) el Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 de VL (SEQ ID NO:87); o~~

~~(B) el Dominio de VH de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:47) y el Dominio de VL de mAb 1 de PD-1 (SEQ ID NO:48); o~~

~~(C) el Dominio de VH de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:49) y el Dominio de VL de mAb 2 de PD-1 (SEQ ID NO:50); o~~

~~(D) el Dominio de VH de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:51) y el Dominio de VL de mAb 3 de PD-1 (SEQ ID NO:52); o~~

~~(E) el Dominio de VH de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:53) y el Dominio de VL de mAb 4 de PD-1 (SEQ ID NO:54); o~~

~~(F) el Dominio de VH de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:55) y el Dominio de VL de mAb 5 de PD-1 (SEQ ID NO:56); o~~

~~(G) el Dominio de VH de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:57) y el Dominio de VL de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:58); o~~

~~(H) el Dominio de VH de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:59) y el Dominio de VL de mAb 7 de PD-1 (SEQ ID NO:60); o~~

~~(I) el Dominio de VH de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:61) y el Dominio de VL de mAb 8 de PD-1 (SEQ ID NO:62).~~

~~18. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizada porque el sitio de unión a los epítopos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprende:~~

~~(A) el Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91); o~~

~~(B) el Dominio de VH de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:76) y el Dominio de VL de mAb 1 de CTLA-4 (SEQ ID NO:77); o~~

~~(C) el Dominio de VH de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:78) y el~~

~~Dominio de VL de mAb 2 de CTLA-4 (SEQ ID NO:79).~~

~~19. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque:~~

~~(A) los sitios de unión al epítipo capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de PD-1 comprenden el Dominio de VH de mAb 6-I de PD-1 de VH (SEQ ID NO:86) y el Dominio de VL de mAb 6-SQ de PD-1 (SEQ ID NO:87); y~~

~~(B) el sitio de unión a los epítopos capaces de unión inmuno-específica a un epítipo de CTLA-4 comprenden el Dominio de VH de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:90) y el Dominio de VL de mAb 3 de CTLA-4 (SEQ ID NO:91).~~

~~2013. La Una molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizada porque la molécula que comprende:~~

~~(A) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:99, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100; o~~

~~(B) una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:104, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:106, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107; o~~

~~(C) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:101, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100; o~~

~~(D) una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:108, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:109, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107; o~~

~~(E) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:95, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:96; o~~

~~(F) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:97, y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:98; o (G) dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:102, y~~

~~dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:103.~~

~~21. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:99 y dos cadenas de polipéptidos que comprenden SEQ ID NO:100.~~

~~22. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:104, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:106, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107.~~

~~23~~14. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos que donde cada una comprenden SEQ ID NO:101, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una que comprenden SEQ ID NO:100.

~~24~~15. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:108, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:105, una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:109, y una cadena de polipéptidos que comprende SEQ ID NO:107.

~~25~~16. Una composición farmacéutica ~~caracterizada porque~~ comprende ~~una cantidad efectiva de la~~ molécula biespecífica de ~~conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24 a 15~~ y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de SEQ ID NO:99, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de SEQ ID NO:100.

18. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de la reivindicación 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES

1. Una molécula biespecífica que comprende:

(A) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une PD-1 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58; y

(B) un Dominio Variable de Cadena Pesada y un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que une CTLA-4 que comprende las seis CDR del Dominio de VH de SEQ ID NO:90 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91;

en donde la molécula biespecífica es:

(i) un diacuerpo, el diacuerpo siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende dos, tres, cuatro o cinco cadenas de polipéptidos; o

(ii) una molécula de unión trivalente, la molécula de unión trivalente siendo un complejo enlazado de forma covalente que comprende tres, cuatro, cinco o más cadenas de polipéptidos.

2. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:57 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:58.

3. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el Dominio Variable de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que une PD-1 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:86 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:87.

4. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el Dominio Variable

de Cadena Pesada y el Dominio Variable de Cadena Ligera del anticuerpo que una CTLA-4 comprende el Dominio de VH de SEQ ID NO:91 y el Dominio de VL de SEQ ID NO:91.

5. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones la 4, caracterizada porque la molécula comprende una Región de Fc.

6. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la Región de Fc es una Región de Fc variante que comprende:

(A) una o más modificaciones de aminoácidos que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR; y/o

(B) una o más modificaciones de aminoácidos que intensifican la vida media en suero de la Región Fc variante.

7. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la una o más modificaciones que reducen la afinidad de la Región de Fc variante para una FcγR comprenden la sustitución de L234A o L235A, o L234A y L235A, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

8. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la una o más modificaciones que intensifican la vida media en suero de la Región de Fc variante comprenden la sustitución de M252Y; o M252Y y S254T; o M252Y y T256E; o M252Y, S254T y T256E; o K288D y H435K, en donde la numeración es aquella del índice EU como en Kabat.

9. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es un diacuerpo que comprende dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecíficamente a un epítipo de PD-1 y dos sitios de unión al epítipo que unen inmunoespecíficamente

a un epítopo de CTLA-4.

10. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es una molécula de unión trivalente que comprende dos sitios de unión al epítopo que unen inmunoespecífica a un epítopo de PD-1 y un sitio de unión al epítopo que une inmunoespecíficamente a un epítopo de CTLA-4.

11. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) cuando se administra a un mono en relación con tales irAE obtenidos por la administración de un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4.

12. La molécula biespecífica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) si se administra a un sujeto en necesidad de la misma en relación con tales irAE obtenidos por la administración de un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4.

13. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:104**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:105**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:106**, y una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:107**.

14. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende **SEQ ID NO:101**, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende **SEQ ID NO:100**.

15. Una molécula biespecífica que comprende una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:108**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:105**, una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:109**, y una cadena de polipéptidos que comprende **SEQ ID NO:107**.

16. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Una molécula biespecífica que comprende dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de **SEQ ID NO:99**, y dos cadenas de polipéptidos donde cada una comprende el polipéptido de **SEQ ID NO:100**.

18. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica de la reivindicación 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.