

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 00-068-859

TÍTULO SOLICITADO: "Formulaciones en dispersión que contienen orlistat con eficacia mejorada y disminución de efectos secundarios"

SOLICITANTE: F. Hoffmann - La Roche AG

APODERADO: José Antonio Lloreda

TRÁMITE: Complemento de información

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, reconocido apoderado de las sociedades Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A., y en atención a la respuesta a las objeciones hechas por el señor examinador en su concepto técnico 1061 presentada por el solicitante el 4 de Octubre de 2006, me permito reiterar que, además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, el presente escrito se fundamenta en la necesidad de evitar que la concesión de la solicitud vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

Pese a que el solicitante anexa una vez más un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 19 reivindicaciones modificando las reivindicaciones 1, 6, 9, 10 y 11 y eliminando las reivindicaciones 5 y 8 y que adicionalmente a cambiado el título "formulaciones en dispersión que contienen orlistat" por "Formulaciones en dispersión que contienen orlistat con eficacia mejorada y disminución de efectos secundarios", quiero enfatizar en el hecho de que si bien es cierto que la composición farmacéutica revelada en ella no es exactamente la misma descrita en las anterioridades WO 98/34630 y WO 98/34607, la materia revelada en éstas sí permite concluir sin lugar a dudas la carencia de la primera, pues se ha demostrado que en dichos documentos se revelan también composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un inhibidor de lipasa, por lo menos

un tensioactivo y por lo menos un dispersante, al igual que ocurre en la solicitud en curso.

Además, respondiendo a los nuevos argumentos dados por el solicitante en su respuesta a las objeciones planteadas por el señor examinador en su concepto técnico N° 1061, donde enfatiza que la mayor eficacia atribuida a la formulación de la solicitud colombiana en trámite está dada por la reducción de los efectos colaterales, especialmente en el goteo anal de grasa, cabe argumentar que, al tratarse de una ventaja importante que involucra **una mejora directa en el efecto terapéutico** (disminución de efectos adversos) de estos fármacos inhibidores de lipasa, es importante tener en cuenta que según el artículo "Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica"¹:

"en el cálculo del tamaño muestral, la utilización de hipótesis verosímiles deberá prevalecer sobre otros intereses de los investigadores como las posibilidades económicas, la disponibilidad de pacientes u otros. Cabe recordar que no es ético realizar un estudio con un tamaño de muestra que no ofrezca un poder estadístico suficiente ya que, desde el punto de vista de la metodología científica, el diseño no es adecuado". (...)

(...) "El resultado de calcular el tamaño de la muestra es una estimación, ya que es imposible predecir los hallazgos reales del estudio que se diseña. Se parte, por lo tanto, de datos hipotéticos basados, en el mejor de los casos, en experiencias del pasado. Como toda estimación, está sujeta a error, -en realidad a varios errores, ya que se precisan varios elementos para realizar los cálculos-, cuya magnitud dependerá la validez de los datos de referencia utilizados".

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores, los tamaños de muestra que se utilizan para probar la efectividad en la supuesta reducción de efectos adversos (goteo de grasa anal), es totalmente inadecuado en la solicitud colombiana en trámite, ya que para formulaciones convencionales de orlistat, la medida de dichos

¹ Jaume Marrugat, Joan Vila, Marco Pavesi y Ferran Sanz. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. MEDICINA CLÍNICA. VOL. 111. NÚM. 7. 1998. Pg. 267.

efectos se hace en un grupo mucho mayor de pacientes tratados con dicha sustancia, tal y como se muestra a continuación²:

Table 11 Commonly Observed Adverse Events

Adverse Event	Year 1		Year 2	
	XENICAL* % Patients (N=1913)	Placebo* % Patients (N=1466)	XENICAL* % Patients (N=613)	Placebo* % Patients (N=524)
Oily Spotting	26.6	1.3	4.4	0.2
Flatus with Discharge	23.9	1.4	2.1	0.2
Fecal Urgency	22.1	6.7	2.8	1.7
Fatty Oily Stool	20.0	2.9	5.5	0.6
Oily Evacuation	11.9	0.8	2.3	0.2
Increased Defecation	10.8	4.1	2.6	0.8
Fecal Incontinence	7.7	0.9	1.8	0.2

* Treatment designates XENICAL three times a day plus diet or placebo plus diet

Si se compara lo anterior con el número de pacientes utilizados en la solicitud colombiana en trámite (equivalente internacional WO 01/19340), resultan estos valores de número de voluntarios estadísticamente inadecuados, sobre todo si se tiene en cuenta que el porcentaje de aparición de estos efectos adversos en pacientes es bastante bajo (específicamente 26.6 % para el goteo anal de grasa), con lo que la probabilidad de que se noten en una muestra tan pequeña (entre 4 y 18) se ve seriamente disminuida, y por lo tanto, los resultados arrojados por estos ensayos carecen de validez estadística.

² Complete Product Information (ORLISTAT) XENICAL®. Roche Pharmaceuticals. Copyright 1999 – 2005. Pg. 20. <http://www.rocheusa.com/products/xenical/pi.pdf>.

227
233

Table 1: In vivo results

Example	Orlistat dose (mg)	Excreted fat (%) ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Free oil in stool samples ⁽³⁾
Reference	120 mg (Xenical®)	41.8 ± 11.5	18	9/18
1	60 mg	64.5 ± 3.0	5	1/5
2	60 mg	72.0 ± 3.4	5	0/5
3	60 mg	61.1 ± 10.0	4	0/5
4	30 mg	39.9 ± 11.4	5	0/5
5	30 mg	57.6 ± 27.8	5	0/5
6	60 mg	53.7 ± 13.0	5	0/5
7	30 mg	26.5 ± 9.9	5	0/5

⁽¹⁾ percentage of excreted fat as percentage of fat intake.⁽²⁾ number of volunteers subjected to the experiments⁽³⁾ number of stool samples containing free oil/number of volunteers

Ahora, si para una revisión sistemática que permita analizar y sintetizar las evidencias disponibles sobre un determinado tema -hecho que corresponde a una correcta investigación-, se han desarrollado previamente instrumentos de evaluación de calidad metodológica para ser aplicado a temas relacionados a terapia³ como los que se muestran a continuación:

³ Drs. CARLOS MANTEROLA D, VIVIANA PINEDA N, MANUEL VIAL G, HÉCTOR LOSADA M. Revisión crítica de la literatura para artículos de terapia. Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 56 N° 6 Diciembre 2004. Pg. 605.

278
274

Tabla 1
ESCORE DE CALIDAD METODOLÓGICA PARA ARTICULOS DE TERAPIA

Item 1. Diseño del estudio	Puntaje asignado
Ensayo clínico multicéntrico	12
Ensayo clínico aleatorio con ciego doble*	9
Ensayo clínico (sin ciego o simple, sin aleatorización)**	6
Cohorte concurrente	4
Casos y controles y estudios de cohorte histórica	3
Corte transversal	2
Serie de casos	1
Item 2. Población estudiada x factor de justificación	Puntaje asignado
≥ 201	6 o 12
151-200	5 o 10
101-150	4 o 8
61-100	3 o 6
≤ 30	1 o 2
Item 3. Metodología empleada	Puntaje asignado
Objetivo	
- Se plantean objetivos claros y concretos	3
- Se plantean objetivos vagos	2
- No se plantean objetivos	1
Diseño	
- Se menciona y justifica el diseño empleado	3
- Se menciona el diseño empleado	2
- No se menciona ni justifica el diseño empleado	1
Criterios de selección de la muestra	
- Se describen criterios de inclusión y de exclusión	3
- Se describen criterios de inclusión o de exclusión	2
- No se describen criterios de selección	1
Tamaño de la muestra	
- Justifica la muestra empleada	3
- No justifica la muestra empleada	1
Escore final	Puntaje total
Item 1 + (item 2 x factor justificación) + item 3	6 a 36
* Incluye ensayos clínicos con aleatorización restringida (conglomerados) y cuasi-experimentales.	
** Incluye estudios experimentales (antes y después).	

Es importante resaltar que en la solicitud colombiana en trámite no es clara la metodología usada ni enseña si la forma de investigación es reconocida para que permita respaldar y asegurar la calidad en los resultados arrojados (los ensayos no corresponden a ninguna de estas clasificaciones dadas), por tanto podría pensarse que, los resultados al carecer de validez estadística y de calidad investigativa, no permiten o no son significativamente adecuados como para evidenciar "la mejora de los efectos secundarios" que se argumenta por parte del solicitante.

Por lo expuesto respetuosamente llamo la atención sobre el hecho de que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, no cumple con los requisitos dispuestos en la Decisión 486 de 2000, por tal razón no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

ANEXOS

279
275

1. Jaume Marrugat, Joan Vila, Marco Pavesi y Ferran Sanz. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. MEDICINA CLÍNICA. VOL. 111. NÚM. 7. 1998. Pg. 267.
2. Complete Product Information (ORLISTAT) XENICAL®. Roche Pharmaceuticals. Copyright 1999 – 2005. Pg. 20.
3. Drs. CARLOS MANTEROLA D, VIVIANA PINEDA N, MANUEL VIAL G, HÉCTOR LOSADA M. Revisión crítica de la literatura para artículos de terapia. Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 56 N° 6 Diciembre 2004. Pg. 605.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. 44655 del C. S. J.

Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica

Jaume Marrugat, Joan Vila, Marco Pavesi y Ferran Sanz

Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Unidad de Informática Médica. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Barcelona.

biostatística, epidemiologia, investigació biomèdica, tamany mostral

«Dadme el número suficiente de pacientes y demostraré como estadísticamente significativa cualquier diferencia por pequeña que sea». Esta paráfrasis de Arquímedes, cuando se refería al uso de la palanca para levantar un mundo, ilustra la situación con la que algunos investigadores se han tenido que enfrentar en la última década. En efecto, el beneficio terapéutico obtenido con algunos nuevos fármacos es a veces tan pequeño que para establecerlo con la suficiente seguridad se ha precisado un elevado número de pacientes. El estudio GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) sobre la eficacia de la fibrinólisis en el infarto de miocardio¹ constituye un ejemplo reciente en el que fueron precisos más de 20.000 sujetos para demostrar como estadísticamente significativa una diferencia de mortalidad de poco menos de una unidad porcentual entre dos tratamientos trombolíticos (el 7,2% con estreptocinasa y el 6,3% con la administración rápida del activador del plasminógeno tisular). La situación opuesta, aquella en la que las diferencias clínica o biológicamente relevantes no se detectan como estadísticamente significativas como consecuencia de trabajar con tamaños muestrales insuficientes es, sin embargo, más frecuente²⁻³.

Otros trabajos han abordado algunos aspectos parciales del cálculo del tamaño de la muestra con anterioridad⁴⁻⁵. El objetivo del presente artículo es revisar los conceptos y la metodología empleada para este cálculo en un número mayor de pruebas estadísticas aplicadas en los diseños más frecuentemente utilizados en la investigación clínica y epidemiológica. Se persigue ofrecer al lector una orientación práctica en un punto crucial de la elaboración de un proyecto de investigación.

Con este propósito, el artículo incluye algoritmos para contrastes de hipótesis particulares como, por ejemplo, la comparación de proporciones inferiores al 5% o de curvas de supervivencia.

¿Por qué estimar el tamaño de la muestra? El principio general que justifica trabajar con muestras es que resulta más barato, más rápido, más fácil y es más exacto (en el sentido de que es posible realizar medidas más precisas y exhaustivas) que hacerlo con poblaciones completas⁶.

A partir de los datos observados en la muestra, se realizarán pruebas estadísticas que permitan generalizar los resultados a la población de la que proceden, con una mínima probabilidad de error (en general $\leq 5\%$). Las estimaciones del número mínimo de sujetos necesario para ello se deben basar en la prueba estadística que se prevea utilizar.

Por otro lado, el diseño de un proyecto de investigación debe incluir la estimación del tamaño de la muestra a utilizar. De este modo, el investigador se ve obligado a precisar

la magnitud y la dirección de sus hipótesis principales de trabajo. La estimación del tamaño muestral puede considerarse, por lo tanto, un instrumento del que dispone el investigador para evaluar la factibilidad y la necesidad de recursos de su proyecto. En el cálculo del tamaño muestral, la utilización de hipótesis verosímiles deberá prevalecer sobre otros intereses de los investigadores como las posibilidades económicas, la disponibilidad de pacientes u otros.

Cabe recordar que no es ético realizar un estudio con un tamaño de muestra que no ofrezca un poder estadístico suficiente, ya que, desde el punto de vista de la metodología científica, el diseño no es adecuado.

¿Qué información se necesita para la estimación del tamaño de la muestra? El resultado de calcular el tamaño de la muestra es una estimación, ya que es imposible predecir los hallazgos reales del estudio que se diseña. Se parte, por lo tanto, de datos hipotéticos basados, en el mejor de los casos, en experiencias del pasado. Como toda estimación, está sujeta a error —en realidad a errores, ya que se precisan varios elementos para realizar los cálculos—, cuya magnitud dependerá de la validez de los datos de referencia utilizados. A pesar de que existe un buen número de diseños de investigación clínica y epidemiológica, la estimación del tamaño de la muestra requiere un número de ecuaciones pequeño (véase el apéndice) que se adaptan a cada circunstancia.

Los factores que condicionan el número de individuos que pueden participar en un estudio pueden ser cuestiones de orden logístico —como las limitaciones financieras, el número de pacientes disponibles en el caso de enfermedades infrecuentes y las propias necesidades de tiempo del estudio— en las que no entraremos. En segundo lugar, existen factores de orden estadístico (tabla 1) que condicionan el cálculo del tamaño de la muestra:

1. El error α , o riesgo de primera especie, constituye la probabilidad de rechazar en una prueba estadística la hipótesis nula cuando la alternativa es, en realidad, falsa: $1 - \alpha$ es el nivel de confianza de esta prueba. El criterio más corriente es aceptar un riesgo $\alpha \leq 0.05$.
2. El error β , o riesgo de segunda especie, representa la probabilidad de error al rechazar la hipótesis alternativa cuando, en realidad, es cierta. El criterio más corriente es aceptar un riesgo β entre 0,10 y 0,20.

TABLA 1

Tipos de error posibles al tomar una decisión en los contrastes de hipótesis

Decisión	Realidad	
	H_0	H_1
H_0	α	$1 - \beta$
H_1	$1 - \alpha$	β

Hipótesis alternativa (H_1): existe un efecto de la intervención o exposición. Hipótesis nula (H_0): no existe tal diferencia. El error α (error de tipo I o riesgo de primera especie) constituye la probabilidad de rechazar en una prueba estadística la hipótesis nula cuando es, en realidad, cierta: $(1 - \alpha)$ es el nivel de confianza de esta prueba. El error β (error de tipo II o riesgo de segunda especie) representa la probabilidad de error al rechazar la hipótesis alternativa cuando, en realidad, es cierta: $(1 - \beta)$ es el poder estadístico de la prueba.

Correspondencia: Dr. J. Marrugat, Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular, Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona.

Manuscrito aceptado el 1-4-1997

Med Clin (Barc) 1998; 111: 267-276



XENICAL®

(orlistat)

CAPSULES

This product information is intended for United States residents and on-screen viewing only.
Before prescribing, please refer to printed complete product information.

Complete Product Information

- DESCRIPTION
- CLINICAL PHARMACOLOGY
- CLINICAL STUDIES
- INDICATION AND USAGE
- CONTRAINDICATION
- WARNINGS
- PRECAUTIONS
- ADVERSE REACTIONS
- OVERDOSAGE
- DOSAGE AND ADMINISTRATION
- HOW SUPPLIED

Table 11 Commonly Observed Adverse Events

Adverse Event	Year 1		Year 2	
	XENICAL* % Patients (N=1913)	Placebo* % Patients (N=1466)	XENICAL* % Patients (N=613)	Placebo* % Patients (N=524)
Oily Spotting	26.6	1.3	4.4	0.2
Flatus with Discharge	23.9	1.4	2.1	0.2
Fecal Urgency	22.1	6.7	2.8	1.7
Fatty/Oily Stool	20.0	2.9	5.5	0.6
Oily Evacuation	11.9	0.8	2.3	0.2
Increased Defecation	10.8	4.1	2.6	0.8
Fecal Incontinence	7.7	0.9	1.8	0.2

* Treatment designates XENICAL three times a day plus diet or placebo plus diet

These and other commonly observed adverse reactions were generally mild and transient, and they decreased during the second year of treatment. In general, the first occurrence of these events was within 3 months of starting therapy. Overall, approximately 50% of all episodes of GI adverse events associated with orlistat treatment lasted for less than 1 week, and a majority lasted for no more than 4 weeks. However, GI adverse events may occur in some individuals over a period of 6 months or longer.

Discontinuation of Treatment

In controlled clinical trials, 8.8% of patients treated with XENICAL discontinued treatment due to adverse events, compared with 5.0% of placebo-treated patients. For XENICAL, the most common adverse events resulting in discontinuation of treatment were gastrointestinal.

Incidence in Controlled Clinical Trials

The following table lists other treatment-emergent adverse events from seven multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trials that occurred at a frequency of $\geq 2\%$ among patients treated with XENICAL 120 mg three times a day and with an incidence that was greater than placebo during year 1 and year 2, regardless of relationship to study medication.

Tabla 1

ESCORE DE CALIDAD METODOLÓGICA PARA ARTÍCULOS DE TERAPIA

Ítem 1. Diseño del estudio	Puntaje asignado
Ensayo clínico multicéntrico	12
Ensayo clínico aleatorio con ciego doble*	9
Ensayo clínico (sin ciego o simple, sin aleatorización)**	6
Cohorte concurrente	4
Casos y controles y estudios de cohorte histórica	3
Corte transversal	3
Serie de casos	1
Ítem 2. Población estudiada x factor de justificación	Puntaje asignado
≥ 201	6 ó 12
151-200	5 ó 10
101-150	4 ó 8
61-100	3 ó 6
≤ 30	1 ó 2
Ítem 3. Metodología empleada	Puntaje asignado
Objetivo	
- Se plantean objetivos claros y concretos	3
- Se plantean objetivos vagos	2
- No se plantean objetivos	1
Diseño	
- Se menciona y justifica el diseño empleado	3
- Se menciona el diseño empleado	2
- No se menciona ni justifica el diseño empleado	1
Criterios de selección de la muestra	
- Se describen criterios de inclusión y de exclusión	3
- Se describen criterios de inclusión o de exclusión	2
- No se describen criterios de selección	1
Tamaño de la muestra	
- Justifica la muestra empleada	3
- No justifica la muestra empleada	1
Score final	Puntaje total
Ítem 1 + (Ítem 2 x factor justificación) + Ítem 3	6 a 36

*incluye ensayos clínicos con aleatorización restringida (conglomerados) y cuasi-experimentales.

**incluye estudios experimentales (antes y después)

mera valoración a menudo es suficiente con la lectura del resumen, evaluando si la información que contiene sobre el diseño del estudio permite suponer que es metodológicamente adecuado y si, en el supuesto de que la conclusión del estudio sea válida, tiene relevancia clínica y es aplicable a la situación concreta que se desea resolver. Esto permitirá descartar un número muy significativo de estudios, hecho que no significa que nos quedaremos con los resultados y conclusiones de aquellos artículos que nos parecieron interesantes. Por el contrario, estos serán los artículos que analizaremos con mayor detención.

A continuación aportaremos al lector una guía para lectura crítica de artículos de terapia (Tabla 2) y un score de calidad metodológica (Tabla 1), generados por nuestro grupo de trabajo. El score contiene 3 ítems; el primero relacionado con el tipo de diseño del estudio, el segundo con el tamaño de la población estudiada ajustado por la justificación o no de este tamaño de muestra, y el tercero relacionado con la metodología empleada en el estudio en cuestión (objetivos, justificación del diseño, criterios de selección de la muestra y justificación de ésta). De esta forma se genera una escala que es la sumatoria de los ítems 1, 2 y 3, cuyo puntaje total

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-68859

EDICTO No. 6220

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 7996 de 23-MAR-2007. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de las sociedades Tecnoquímicas S.A. y Laboratorio Franco Colombiano Lafrancoi S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" COMPOSICION FARMACEUTICA DE ORLISTAT QUE CONTIENE TENSIATIVOS Y DISPERSANTES "

Clasificación IPC: A 61 K 9/10, 31/365, 31/19.

Reivindicación(es): 1 a 10 **Folio(s):** 265 a 267.

Titular(es): F.HOFFMANN - LA ROCHE AG.

Domicilio(s): Basilea, Suiza.

Inventor(es): Passchier Christiaan de Smidt, Paul Hadvary, Hans Lengsfeld, Thomas Rades, Hans Steffan y Joseph Tardio.

Prioridad N°: EPO 99118180.1 **Fecha:** 13 de septiembre de 1999.

Vigente desde: 12 de septiembre del 2000 **Hasta:** 12 de septiembre del 2020

ARTICULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

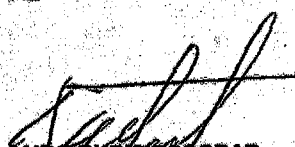
ARTICULO CUARTO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO QUINTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Gustavo Tamayo Arango, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de F.Hoffmann - La Roche AG., y al doctor José Luis Reyes Villamizar en su calidad de apoderado de las sociedades opositoras Tecnoquímicas S.A. y Laboratorio Franco Colombiano Lafrancoi S.A., entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrán hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **23 MAR. 2007**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.