

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.**ABOGADOS**

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 03-088387- -00017-0000**Fecha: 2010-11-03 17:22:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphteriae".-Clase A61K 39/295.-Expediente número 03-088.387.-

1. Yo, **ALICIA LLORED A RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, abogada titulada e identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá, para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-** organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Rixensart, Bélgica, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **54169**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 30 de Septiembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 12 de Octubre del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia.

2. FUNDAMENTO MI RECURSO EN LOS SIGUIENTES HECHOS Y ARGUMENTOS TÉCNICOS Y JURÍDICOS

(1) Por medio de la Resolución Número **54169** se ha negado el privilegio de patente solicitado para la invención de la referencia, con base en una supuesta falta de Nivel Inventivo de la solicitud teniendo en cuenta la existencia de los documentos **Pines, E et al Vaccine, vol. 17, 1650-1656, 1999 (D1), Shinefield H, et al., The pediatric infectious Disease Journal, Vol. 18 (9), 757-763, 1999 (D2), y WO93/24148 (D3).**

(2) De la lectura de la referida Resolución Número **54169** es evidente el análisis erróneo que hace ese Despacho del arte previo citado y la falta de consideración con respecto tanto del aporte que brinda la presente invención como de las características particulares que esta posee.

(3) Así mismo, de la lectura de la Resolución impugnada, es también claro que ese Despacho no repara en los argumentos esgrimidos en mi memorial de 18 de Febrero de 2010, los cuales establecieron de forma incontrovertible el nivel inventivo que conlleva la solicitud denegada frente al estado del arte más próximo, y por lo tanto ese Despacho afirma que *"los documentos estudiados como anterioridades y el estudio del capítulo descriptivo de la solicitud (incluidos los ejemplos) muestran que la invención en estudio se trata es de la combinación de dos vacunas comerciales, es decir, de su método de tratamiento combinado y que esta combinación ya ha sido sugerida en el estado del arte*

De esta manera, y dado que la solicitud en estudio no desarrolla su propia composición inmunogénica, la misma no se considera inventiva respecto al estado del arte, específicamente frente a los documentos D1 y D2 ó D1 y D3 o D2 y D3, en consecuencia la solicitud carece del nivel inventivo".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se puede afirmar sin lugar a dudas que la materia revelada en la invención denegada, es merecedora del privilegio de patente solicitado ya que, contrario a la posición de esa Oficina, dicha materia sí cumple con el requisito de nivel inventivo tal como es exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, como me permito demostrar a continuación, siendo también dichos argumentos prueba de la violación del mencionado Artículo por parte de la SIC al negar el privilegio de patente solicitado.

(4) **La solicitud denegada brinda un aporte significativo al estado de la técnica que no es evidente a partir del arte previo.**

En primera instancia, me permito resaltar que la solicitud denegada proporciona una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes, la cual no es de ninguna manera revelada ni sugerida por el arte previo, y brinda una respuesta inmune satisfactoria para todos y cada uno de los antígenos presentes, evitando posibles interferencias entre dichos antígenos tanto intra como inter composiciones (es decir entre antígenos que se encuentran en la misma o en distintas composiciones).

En este sentido, la invención reconoce por primera vez un problema que no había sido de ninguna manera planteado en el arte previo: **la posible existencia de interferencia entre antígenos de vacunas que son coadministradas**.

Esto es de fundamental importancia en especial si se tiene en consideración que dentro de los primeros 18 meses de vida se requiere suministrar un gran número de antígenos al infante, y muchas veces los esquemas de vacunación incluyen la administración de estos antígenos en la misma etapa de crecimiento¹:

¹ Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years—United States, 2010, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/2010/10_0-6yrs-schedule-pr.pdf

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
Hepatitis B ¹	HepB		HepB				HepB					
Rotavirus ²				RV	RV	RV ²						
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ³				DTaP	DTaP	DTaP	see footnote ³	DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae type b ⁴				Hib	Hib	Hib ⁴		Hib				
Pneumococcal ⁵				PCV	PCV	PCV		PCV			PPSV	
Inactivated Poliovirus ⁶				IPV	IPV		IPV					IPV
Influenza ⁷							Influenza (Yearly)					
Measles, Mumps, Rubella ⁸							MMR	see footnote ⁸			MMR	
Varicella ⁹							Varicella	see footnote ⁹				Varicella
Hepatitis A ¹⁰								HepA (2 doses)			HepA Series	
Meningococcal ¹¹											MCV	

Range of recommended ages for all children except certain high-risk groups

Range of recommended ages for certain high-risk groups

De esta forma, dado que no existen vacunas que incluyan en una sola composición todos los antígenos recomendados, es necesario administrar concomitantemente más de una vacuna para cubrir las necesidades de inmunización en cada etapa del crecimiento del infante, por lo tanto, es de vital importancia reconocer que puede existir interferencia cuando se co-administran dos vacunas, lo que conllevaría a que la respuesta inmune obtenida no será óptima. | 1

Es por esto que la solución proporcionada por la presente solicitud, la cual revela dos composiciones multivalentes que, tal como han sido formuladas, permiten su administración concomitante produciendo una respuesta inmune satisfactoria para todos los antígenos presentes en ambas composiciones, se constituye en un aporte significativo al estado del arte, que no podría ser de ninguna manera deducido por el arte previo, toda vez que este de ninguna manera se había ocupado del problema de la interferencia entre vacunas. | 1.

Así, la invención denegada proporciona una vacuna que comprende dos composiciones separadas: la primera que incluye antígenos de pertussis, toxoide tetánico, toxoide diftérico, hepatitis B y virus de la polio, y la segunda que incluye conjugados de una proteína portadora y un poli u oligo sacárido de *Streptococcus pneumoniae*; dichas composiciones elicitán una respuesta inmune satisfactoria para todos y cada uno de los antígenos administrados.

La validez de esta solución es evidente por ejemplo a partir de los resultados reportados por Olivier, et al², los cuales fueron discutidos en mis memoriales de Febrero 22 de 2008, Julio 29 de 2009 y Febrero 18 de 2010, quienes resaltan el problema de la interferencia entre vacunas co-administradas:

² Olivier, et al "Immunogenicity and Safety of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (7VPnC-Prenevar®) Coadministered with a Hexavalent Dtap-IPV-HBV-Hib Vaccine (Hexavac®)" 20th Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases, 2002, Vilnius, Lithuania, Poster 836.

	Protective levels	Test (%)	Control (%)
Diphtheria	≥ 0.01 IU/ml	98.9	99.0
Tetanus	≥ 0.01 IU/ml	100	100
Pertussis FHA, PT	≥ 2 fold rise	93.4, 96.7	96.8, 96.8
Polio 1, 2, 3	$\geq 1:8$	97.8, 95.6, 98.9	95.8, 99.0, 100
Hep B	≥ 10 mIU/ml	<u>87.9</u>	<u>93.6</u>
PRP-T	$\geq 0.15\mu\text{g/ml}$	96.7	92.6

En este estudio se revela cómo se ve afectada la respuesta inmune cuando se realiza la administración simultánea de dos composiciones de vacuna, una hexavalente de DtaP-IPV-HBV-Hib, y otra heptavalente de conjugados de neumococo, resaltando especialmente la disminución significativa en la inmunogenicidad del antígeno de hepatitis B en la co-administración (disminuye de un 93,6% en el grupo que ha sido sólo administrado con la vacuna hexavalente a un 87,9% en el grupo que ha sido inmunizado con la co-administración de las dos vacunas).

En conexión con lo anterior me permito resaltar que estos resultados son prueba de la necesidad de establecer una vacuna que pueda cubrir un amplio número de antígenos pero que no incurra en interferencias entre aquellos que hacen parte de dos composiciones distintas.

Ahora bien, la presente invención muestra que si se tiene una composición que contenga específicamente componentes de pertussis acelulares que comprenden toxoide de pertussis y FHA, toxoide tetánico, toxoide diftérico, antígeno de superficie de hepatitis B, (DTPaHepB) el cual se encuentra absorbido en particular sobre fosfato de aluminio y virus de la polio inactivado, esta podrá co-administrarse con otra composición que comprenda conjugados de proteínas portadoras y polisacáridos u oligosacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae*, obteniendo resultados inmunológicos satisfactorios para todos los antígenos administrados.

Prueba de este hecho la constituye el estudio realizado por Tichmann-Schumann, et al.³, (co-inventores de la solicitud denegada, el cual fue también discutido en mis mencionados memoriales de Febrero 22 de 2008, Julio 29 de 2009 y Febrero 18 de 2010), en el cual se demuestra la respuesta inmunológica satisfactoria que se obtiene en la co-administración de dos composiciones con las características reclamadas por la solicitud denegada. En particular esta respuesta inmunológica es notable para el antígeno de hepatitis B, que, contrario a lo reportado por Olivier, mantiene la misma concentración

³ Tichmann-Schumann, et al. "Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus-Haemophilus influenzae Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine", The Pediatric Infectious Disease Journal, Vol. 24 (1), 2005, 70-77.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

de anticuerpos seroprotectivos aún cuando sea co-administrada con una composición neumocócica heptavalente:

TABLE 1. Seroprotection/Seropositivity Rates 1 Month After the 3-Dose Primary Vaccination, Before and 1 Month After Booster Vaccination

Antibody and Cutoff	DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexa) (%)			DTPa-HBV-IPV/Hib + 7vPn (Hexa+7vPn) (%)		
	Primary (N = 138) (Post)	Booster (N = 114)		Primary (N = 141) (Post)	Booster (N = 128)	
		Pre	Post		Pre	Post
Anti-PRP						
≥0.15 µg/mL	95.7 (90.8–98.4)*	89.5 (82.3–94.4)	100.0 (96.8–100.0)	93.6 (88.2–97.0)	79.4 (71.2–86.1)	100.0 (97.1–100.0)
≥1.0 µg/mL	75.4 (67.3–82.8)	32.5 (24.0–41.9)	99.1 (95.2–100.0)	57.4 (48.8–65.7)	28.6 (20.9–37.3)	96.8 (92.1–99.1)
Antidiphtheria (≥0.1 IU/mL)	100.0 (97.4–100.0)	91.2 (84.5–95.7)	100.0 (96.8–100.0)	100.0 (97.4–100.0)	94.4 (88.8–97.7)	100.0 (97.1–100.0)
Antitetanus (≥0.1 IU/mL)	100.0 (97.4–100.0)	93.0 (86.6–96.9)	100.0 (96.8–100.0)	100.0 (97.4–100.0)	86.4 (79.1–91.9)	100.0 (97.1–100.0)
Anti-HBs (≥10 mIU/mL)	97.8 (93.7–99.5)	93.0 (86.6–96.9)	99.1 (95.2–100.0)	97.8 (93.9–99.6)	92.9 (86.9–96.7)	96.8 (91.9–99.1)
Anti-poliovirus type 1 (≥1/8)	100.0 (97.2–100.0)	93.1 (86.4–97.2)	100.0 (96.6–100.0)	100.0 (97.3–100.0)	90.6 (83.8–95.2)	100.0 (96.6–100.0)
Anti-poliovirus type 2 (≥1/8)	98.4 (94.2–99.8)	95.2 (89.1–98.4)	100.0 (96.6–100.0)	99.3 (95.9–100.0)	89.7 (82.6–94.5)	100.0 (96.6–100.0)
Anti-poliovirus type 3 (≥1/8)	99.2 (95.4–100.0)	95.1 (88.9–98.4)	100.0 (96.3–100.0)	100.0 (97.2–100.0)	94.7 (88.8–98.0)	100.0 (96.4–100.0)

*Numbers in parentheses, 95% CI.

Consecuentemente, el problema solucionado por la solicitud denegada de la existencia de interferencia entre antígenos de más de una vacuna cuando son co-administrados a un paciente no era de ninguna manera mostrado por el arte previo, y por lo tanto la solución particular aportada por la presente invención se constituye en un salto cualitativo en la técnica que no se deriva de forma evidente del estado del arte.

En relación con lo anterior me permito señalar que la Resolución impugnada en su página 8 erróneamente concluye que la posibilidad de la combinación de estas composiciones particulares ya era conocida en el estado del arte, considerando como prueba el estudio de Tichmann-Schumann, et al., proporcionado por el solicitante, sin tomar en consideración que los documentos citados no hacen referencia a estas composiciones particulares, y que el mencionado estudio de Tichmann-Schumann, et al. es paralelo a la presente invención y fue publicado posteriormente a la fecha de prioridad de la solicitud. Por lo tanto, no es posible considerar que el documento de Tichmann-Schumann es prueba de la falta de nivel inventivo de la solicitud, cuando los resultados allí revelados están directamente conectados con lo enseñado en la descripción de esta, y son los mismos inventores los que desarrollan el estudio en concordancia con lo encontrado por la invención denegada.

En este sentido, me permito resaltar que el documento de Olivier et al. también discutido por el solicitante es de igual forma una prueba fehaciente de que la simple co-administración de vacunas comerciales no certifica la óptima respuesta inmune para todos sus antígenos, por lo que se requiere una consideración especial en la formulación de cada vacuna para solventar este inconveniente, que es precisamente el aporte hecho por la invención denegada.

(5) Los documentos citados no indican o sugieren el problema abordado por la presente invención.

De otra parte, los documentos citados en la Resolución impugnada como arte previo relevante para el nivel inventivo de la solicitud denegada, si bien se refieren a vacunas

multivalentes, **son totalmente silenciosos respecto a una posible existencia de interferencia entre antígenos de diferentes vacunas que han sido co-administradas.**

Así, el documento D1 hace referencia a vacunas combinadas que contienen antígenos acelulares de pertussis, resaltando que es un reto obtener formulaciones apropiadas de varios antígenos, toda vez que se requiere evaluar las reacciones potenciales aditivas o adversas inesperadas, al igual que la posible interferencia entre antígenos y el impacto negativo que pueden tener los demás componentes, pero sin evaluar de ninguna manera las posibles interacciones entre antígenos que no hacen parte de la misma vacuna y que son administrados concomitantemente al paciente.

En relación con lo anterior me permito señalar que la composición de vacuna revelada en D1 contiene un antígeno de hepatitis B el cual **no** está soportado en fosfato de aluminio, como si ocurre en una de las composiciones de la vacuna reclamadas por la solicitud denegada, y dicha vacuna de D1 presenta una respuesta inmunológica satisfactoria para todos los antígenos allí contenidos. En vista de estas revelaciones, la persona versada en la materia no podría suponer que existe una posible interferencia con otros antígenos suministrados en otra composición de vacuna, ni la utilidad de presentar dicho antígeno de hepatitis B soportado en fosfato de aluminio, toda vez que D1 no se ocupa de ninguna manera en evaluar este tipo de interferencia.

Ahora bien, la mencionada Resolución Número **54169** señala que *"los documentos estudiados como anterioridades y el estudio del capítulo descriptivo de la solicitud (incluidos los ejemplos) muestran que la invención en estudio se trata de una combinación de dos vacunas comerciales, es decir, de su método de tratamiento combinado y que esta combinación ya había sido sugerida en el estado del arte"*.

Sobre este particular me permito señalar en primer lugar que la solicitud denegada de ninguna manera pretende reclamar por sí misma una composición de vacuna existente, sino que se relaciona con una nueva vacuna que comprende dos composiciones separadas que se administran concomitantemente. Por otro lado, dicha solicitud no se refiere de ninguna manera a un *"método de tratamiento"*, sino a un producto constituido por dos diferentes composiciones de vacunas. Así mismo, si bien los antígenos presentes en dichas composiciones hacen parte de productos ya conocidos en el momento de desarrollar la invención, no existía en el estado del arte ninguna sugerencia de qué características particulares deberían tener las composiciones que contengan cada uno de dichos antígenos para que pudieran ser efectivamente co-administradas y presentar una respuesta inmunológica satisfactoria para todos y cada uno de los antígenos presentados al paciente.

Es decir, dado que el arte previo no sugiere de ninguna manera la posibilidad de que exista una interferencia entre antígenos más allá de la misma vacuna (con otras vacunas administradas al paciente) la persona versada en la materia no tendría ninguna

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

herramienta para seleccionar una u otra composición y realizar pruebas de inmunogenicidad, esperando una respuesta satisfactoria para todos los antígenos presentes.

En este sentido, la Resolución impugnada señala que la presencia de fosfato de aluminio como soporte de los antígenos de superficie de hepatitis B para evitar posibles interferencias era revelada en D3, y por lo tanto, sería evidente para la persona versada en la materia incluir esta característica en una vacuna con dos composiciones para evitar las posibles interferencias inter-vacunas. 2

Sin embargo, a partir de un análisis detallado de las enseñanzas de D3 es claro que dicho documento se refiere específicamente al empleo del fosfato de aluminio para soportar un antígeno de hepatitis B administrado en **una misma composición** con otros antígenos, **evitando múltiples inyecciones** (página 1, líneas 14 a 77 y 28 a 31, D3), de manera que este antígeno mantiene su estabilidad y genera una respuesta inmunológica satisfactoria.

Consecuentemente, **D3 no se refiere de ninguna manera a la posibilidad de que exista una interferencia inter-vacunas, sino que sugiere el uso del fosfato de aluminio para tener una composición multivalente que incluya un antígeno de hepatitis B.**

Si a la luz de estas revelaciones la persona versada en la materia se refiere al documento D1, se encontraría con una contradicción: mientras que en D1 se indica que la composición tal como es allí revelada (sin estar el antígeno de superficies de hepatitis B soportado) es estable y elicit a una adecuada respuesta inmunológica, D3 señala que puede existir interferencia entre los antígenos de la composición y por lo tanto emplea fosfato de aluminio para soportar el antígeno de hepatitis B. 2

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 y D3, en primer lugar no podría extrapolar el comportamiento de interferencia "intra-vacuna" a una posible interferencia "inter-vacuna", y mucho menos tendría certeza de que la manera de evitar esta última sería empleando una composición DTPaHepB como la que hace parte de la vacuna de la invención denegada, la cual posee el antígeno de hepatitis B soportado en fosfato de aluminio, toda vez que el documento D1 señala que existe una respuesta adecuada sin emplear este adyuvante, por lo que la solicitud denegada de ninguna manera es evidente a partir de estos documentos.

Por otro lado, el documento D2 enseña la evaluación del comportamiento de un conjugado de CRM197 neumococo heptavalente (PNCRM7) frente a otras composiciones de antígenos, tales como DTaP (toxoides de tétanos y difteria y pertussis acelular), o HbOC (conjugado de CRM197 y Haemophilus influenzae), o vacuna de hepatitis B o vacuna oral de polio (OPV). Es decir, el documento D2 evalúa una posible interferencia de la vacuna de neumococo con composiciones de otros antígenos, pero no se refiere de ninguna

manera al comportamiento de una administración concomitante de una primera vacuna que comprenda una combinación del antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio con componentes de pertussis acelulares, toxoide tetánico, toxoide diftérico y virus de la polio inactivado (DTPaHepB-virus de la polio) y una segunda composición de *Streptococcus pneumoniae* como la de la invención.

Más aún, D2 se centra principalmente en las posibles interferencias de PNCRM7 con DTap y HbOC, concluyendo que aún cuando se presenta una disminución en los títulos de anticuerpo para algunos antígenos en la co-administración, estas pueden llegar a no ser clínicamente significativas dadas las altas respuestas a los refuerzos obtenidas en ambos grupos estudiados.

Por otro lado, con respecto a la co-administración de la vacuna heptavalente neumocócica con una composición que incluye un antígeno de hepatitis B (HepB), el documento D2 indica que se produce la misma respuesta que en la administración separada de dichas vacunas:

"Dentro del grupo de tratamiento de PNCRM7, 81 sujetos (51.9%) recibieron hepatitis B (HepB) concomitantemente con PNCRM7 a los 2, 4 y 6 meses de edad y 75 sujetos (48.1%) recibieron vacuna de hepatitis B al menos 2 semanas aparte de la vacuna de estudio. Los GMCs pos dosis 3 para todos los serotipos de neumococo en ambos grupos de estudio fueron significativamente mayores que los títulos de anticuerpo predosis. Para todos los serotipos no hubo diferencia significativa en los GMCs entre grupos (Tabla 2). (...)

Durante las primeras series la administración concurrente de PNCRM7 solo o con hepatitis B resultó en GMCs de anticuerpos de neumococo similares en ambos grupos. Las respuestas de anticuerpo a hepatitis B y vacuna de polio también estuvieron dentro de los rangos esperados" (Página 759, D2).

Consecuentemente, si bien el documento D2 se ocupa de evaluar posibles interferencias entre composiciones de vacuna, este concluye que no existiría una disminución significativa en la respuesta al co-administrar una composición heptavalente neumocócica y otro tipo de vacunas comúnmente empleadas en infantes, y por lo tanto la persona versada en la materia, a partir de estas enseñanzas, no se plantearía siquiera el problema resuelto por la presente invención, toda vez que no podría reconocer en dichas enseñanzas la existencia de tal problema.

Sumado a lo anterior, la persona versada en la materia estaría conciente del hecho que el comportamiento de un antígeno administrado de manera aislada no necesariamente es igual al que se obtendría si dicho antígeno hace parte de una composición multivalente. **Por lo tanto, aún cuando dicha persona versada en la materia se planteara el problema de la interferencia de antígenos inter-composiciones, por ejemplo cuando el antígeno de hepatitis B hace parte de una**

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

composición multivalente, las enseñanzas de D2 no lo conducirían de ninguna manera a deducir las condiciones particulares que dicha composición debería tener para elicitar una respuesta inmunológica satisfactoria.

2.

Ahora bien, si dicha persona versada en la materia tomara como punto de partida las enseñanzas de D1 y D2 en conjunto, de ninguna manera podría suponer que al combinar específicamente una composición DTPa-HepB-virus de la polio con una composición multivalente neumocócica, donde el antígeno de superficie de hepatitis B se encuentra soportado en fosfato de aluminio, produciría efectivamente una respuesta inmune satisfactoria para todos los antígenos suministrados, máxime cuando D1 no emplea este tipo de soporte y D2 no evalúa la posible interferencia con este antígeno haciendo parte de una composición multivalente. En consecuencia, aún si se realizara la vacuna que comprende dos composiciones multivalentes, ¿qué llevaría a la persona versada en la materia a seleccionar específicamente un antígeno de hepatitis B soportado en fosfato de aluminio cuando ninguno de los documentos D1 y D2 hace referencia a tal formulación?

2.

De manera similar, si se tomaran las enseñanzas de D2 en combinación con las revelaciones de D3, la persona versada en la materia no tendría ninguna razón para suponer que sería necesaria la presencia de fosfato de aluminio como soporte para el antígeno de hepatitis B con el fin de evitar interferencias inter-vacuna, máxime cuando D3 sólo señala la utilidad de este soporte en interferencias intra-vacuna, y D2 concluye que no se presente interferencia entre las composiciones multivalentes neumocócicas y el antígeno de HepB administrado solo, pero no resalta cómo está formulado dicho antígeno y si incluye algún adyuvante.

Como consecuencia de lo anterior, ninguno de los documentos citados ni por sí mismos ni en su combinación conducen de manera inequívoca a obtener la vacuna objeto de la presente invención, lo que claramente indica el nivel inventivo que conlleva la presente solicitud.

(6) Dado que la combinación de los documentos citados no produce de forma evidente la invención denegada, esta se ajusta totalmente a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3.

En virtud de los hechos discutidos anteriormente, se ha establecido que la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1, D2 y D3, por sí mismos o en cualquiera de sus combinaciones, no podría de ninguna manera obtener específicamente una vacuna que comprenda dos composiciones multivalentes, una DTPaHepB-virus de la polio y otra neumocócica, específicamente donde el antígeno HepB está soportado en fosfato de aluminio, buscando obtener una respuesta inmune satisfactoria para todos los antígenos suministrados.

22

Dentro de este contexto me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁴:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De este señalamiento es claro que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de nivel inventivo de una solicitud de patente es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Ahora bien, para el caso que nos compete se ha demostrado que a partir de las enseñanzas de D1, D2 y D3 solos o en cualquiera de sus posibles combinaciones no "salta a la vista de manera clara y directa" una vacuna que comprenda dos composiciones multivalentes, una DTPaHepB-virus de la polio y otra neumocócica, donde el antígeno de HepB está soportado en fosfato de aluminio; así como también se ha establecido que a partir de dichos documentos no se tiene "certeza clara y manifiesta" de que dicha vacuna elicitara una respuesta inmune satisfactoria para todos los antígenos presentados.

En vista de lo anterior, es claro que la solicitud denegada se ajusta totalmente a los lineamientos establecidos por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto la Resolución Número **54169** incurriría en una contravención a dicho Artículo al negar el privilegio de patente a una solicitud que si conlleva Nivel Inventivo.

En conexión con este hecho me permito señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud denegada ese Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención se están seleccionado partes específicas de las

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1, D2 y D3 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de lo anterior, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir estas características particulares reveladas en D1, D2 y D3 sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva dicha solicitud.

Para finalizar me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que un indicativo más que corrobora el nivel inventivo que conlleva la solicitud denegada es la concesión del beneficio de patente de las solicitudes correspondientes en China, Corea, Malasia, Nueva Zelanda y Filipinas.

Con este señalamiento no pretendo de ninguna manera desconocer la autonomía que tiene cada oficina nacional para hacer su análisis, sino que únicamente es mi intención señalar que un requisito como el nivel inventivo que es de carácter universal ha sido ya reconocido por 5 oficinas de trayectoria, por lo que esto es un claro indicio de que si existe un cumplimiento de dicho requisito por parte de la solicitud.

3. CONCLUSIÓN

Por último, me permito señalar a ese Despacho que los hechos discutidos anteriormente en este escrito han establecido de forma incontrovertible que la presente solicitud sí cumple con el requisito **Nivel Inventivo** de acuerdo con lo establecido por el Artículo 18 de la Decisión 486, dado que a partir de las enseñanzas de los citados documentos D1, D2 y D3 no sería posible obtener de manera evidente las características particulares que distinguen la vacuna reclamada por la solicitud denegada.

De esta forma, se demostró que ninguno de los documentos citados se ocupa del problema planteado por la presente solicitud: la existencia de interferencias entre antígenos que hacen parte de dos composiciones distintas.

Por otro lado, se estableció que el documento D1 hace referencia a la existencia de interferencias, pero estas son consideradas únicamente entre antígenos incluidos en la misma composición.

Así mismo, se comprobó que aún cuando el documento D2 evalúa el comportamiento de los antígenos de una vacuna multivalente neumocócica en la administración concomitante con otras vacunas, este documento señala que no existiría ningún tipo de interferencia, por lo que no conduciría a plantearse este problema.

Igualmente, se demostró que el documento D3 se refiere a posibles interferencias intra-composición, señalando el uso del fosfato de aluminio para evitar dichas interferencias, pero sin indicar o sugerir la posibilidad de la existencia de interacciones inter-vacunas, como las que son evitadas con la composición objeto de la invención, por ejemplo gracias al empleo de fosfato de aluminio como soporte.

Por lo tanto, se ha comprobado claramente el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud denegada frente al estado del arte más próximo.

4. SOLICITUD:

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

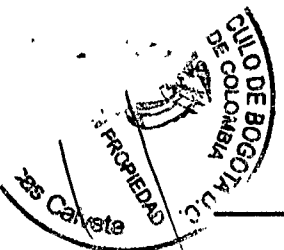
5. PODER:

En este punto me permito mencionar ante este Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con mi memorial de Octubre 21 de 2004.

6. ANEXOS:

Anexo me permito presentar:

- i) Copia del documento: Olivier, et al "*Immunogenicity and Safety of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (7VPnC-Prevenar®) Coadministered with a Hexavalent Dtap-IPV-HBV-Hib Vaccine (Hexavac®)*" 20th Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases, 2002, Vilnius, Lithuania, Poster 836; y
- ii) Copia del documento: Tichmann-Schumann, et al. "*Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus-Haemophilus influenzae Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*", The Pediatric Infectious Disease Journal, Vol. 24 (1), 2005, 70-77.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215



NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. **02 NOV. 2010**


Firma de la/el compareciente
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF THE 7-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE (7VPnC-PREVENAR®) COADMINISTERED WITH A HEXAVALENT DTaP-IPV-HBV-Hib VACCINE (HEXAVAC®)

C. OLIVIER¹, J. G. LIESE², S. STOJANOV², R. TETELBOUM³, M. COTTARD³, B. FRITZELL³, D. LAUFER⁴, G. PETERSEN⁵, B. CORSARO⁶, B. H. BELOHRADSKY²; Hôpital L. Mourier, Colombes, France,² University Children's Hosp., Munich, Germany,³ Wyeth, Paris, France,⁴ Wyeth, St Davids, PA,⁵ Wyeth, Münster, Germany,⁶ Wyeth, Rochester, NY. Hôpital Louis Mourier, Service de Pédiatrie, 92701 Colombes Cedex 01, France, tel : + 33 1 47 60 63 64

ABSTRACTS

Background:

To study immunogenicity and safety of 7VPnC (Prevenar®, Wyeth) given conco-mitantly with DTaP-IPV-HBV-Hib (Hexavac®, Aventis Pasteur MSD)

Methods:

From March to August 2001, 266 infants in France and Germany were randomi-zed in two groups to receive DTaP-IPV-HBV-Hib concomitantly with 7VPnC (test) or DTaP-IPV-HBV-Hib alone (control) at 2, 3 and 4 months of age. Antibody levels to all antigens were assayed at pre-dose 1 and post-dose 3. Safety data were col-lected after each vaccine dose. A booster phase will take place at 12-15 months.

Results:

257 infants (131 vs 126) completed the primary immunization. The test group sho-wed significant rises in antibodies to all 7VPnC antigens, whereas pneumococcal antibodies in the control group declined. Predefined seroprotective levels for all antigens were achieved by an equally high proportion of infants in both groups:

	Protective levels	Test (%)	Control (%)
Diphtheria	≥ 0.01 IU/ml	98.9	99.0
Tetanus	≥ 0.01 IU/ml	100	100
Pertussis FHA, PT	≥ 2 fold rise	93.4, 96.7	96.8, 96.8
Polio 1, 2, 3	≥ 1:8	97.8, 95.6, 98.9	95.8, 99.0, 100
Hep B	≥ 10 mIU/ml	87.9	93.6
PRP-T	≥ 0.15µg/ml	96.7	92.6

Frequency of local reactions was similar at 7VPnC and DTaP-IPV-HBV-Hib injection sites. Fever reactions between 38.0°C and 39.0°C (mostly below 38.5 °C) were more frequent in the test group. High fever > 39.0°C was seen only in single cases in both groups (no seizure)

Conclusion:

The 7VPnC (Prevenar®) and DTaP-IPV-HBV/Hib (Hexavac®) vaccines were immu-nogenic and safe when given concomitantly at 2, 3 and 4 months.

ORIGINAL STUDIES

Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus-*Haemophilus influenzae* Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine

Irmingard Tichmann-Schumann, MD,* Peter Soemantri, MD,† Ulrich Behre, MD,‡
Johann Disselhoff, MD,§ Hans Mahler, MD,|| Gudrun Maechler, MD,¶ Roland Sanger, MD,¶
Jeanne-Marie Jacquet, PhD,# and Lode Schuerman, MD#

Background: The 7-valent pneumococcal (7vPn) conjugate vaccine is licensed for primary and booster vaccination according to the same immunization schedules as routinely recommended diphtheria-tetanus-pertussis-based childhood vaccines and can be coadministered during the same vaccination visit.

Methods: An open, randomized study evaluated the immunogenicity and safety of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV/Hib) vaccine and a 7vPn conjugate vaccine when coadministered at 2, 3 and 4 months and 12–23 months of age, compared with the administration of the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine given alone. Serum antibody titers were measured before and 1 month after the primary course and before and 1 month after the booster dose. Solicited local and general adverse events were recorded for 4 days and unsolicited adverse events were recorded for 30 days after each vaccine dose.

Results: A total of 345 subjects were enrolled for primary vaccination with the hexavalent vaccine (170 without and 175 with the 7vPn vaccine coadministered) and 266 returned for booster vaccination (122 without and 144 with coadministration of the 7vPn vaccine). After primary vaccination, antibody responses against the common antigens were similar in both groups, with seroprotection rates of 93.6–100% and with similar antibody decay before booster vacci-

nation. The fourth dose induced a vigorous booster response, with seroprotection/vaccine response rates of 96.8–100%. Response to the 7vPn primary and booster vaccination was within previously reported ranges. Differences in reactogenicity resulted from higher incidences of symptoms after concomitant vaccination. Rectal temperature >39.5°C was observed after 1.2% of the coadministered vaccine doses during primary vaccination and after 2.8% of the booster vaccine doses.

Conclusion: Coadministration of the DTPa-HBV-IPV/Hib and 7vPn vaccines at separate injection sites during the same vaccination visit was effective and safe.

Key Words: hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b vaccine, 7-valent pneumococcal vaccine conjugated, concomitant administration

(*Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 70–77)

The use of combination vaccines to immunize against several diseases simultaneously is a recognized strategy for improving vaccine coverage in childhood vaccination programs.^{1–4} The ability to administer polyvalent vaccines simultaneously might further increase the convenience and acceptance provided by the use of combined vaccines and enhance compliance with vaccination schedules. Vaccine coadministrations must be tested to ensure that there is no immune interference between the vaccines and that concomitant vaccination is safe.

The 7-valent pneumococcal (7vPn) conjugate vaccine is currently licensed for primary and booster vaccination on the same immunization schedules as the diphtheria-tetanus-pertussis-based childhood vaccines. This multicenter study evaluated the feasibility of giving during the same vaccina-

Accepted for publication July 20, 2004.

From Medical Practices in *Munich, Germany, †Kleve-Materborn, Germany ‡Kehl, Germany, §Offenburg, Germany and ||Flensburg, Germany; ¶GlaxoSmithKline Biologicals, Munich, Germany; and #GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium

Supported by GlaxoSmithKline Biologicals.

Address for reprints: Roland Sanger, MD, GlaxoSmithKline, Theresienhohe 11, 80339 Munich, Germany. Fax 49 89 360 44 89 22; E-mail roland.saenger@gsk.com.

Copyright  2005 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/05/2401-0070

DOI: 10.1097/01.inf.0000148923.46453.48

tion visit the 7vPn conjugate vaccine with hexavalent diphtheria-tetanus-3-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus types 1, 2 and 3-*Haemophilus influenzae* type b (DTPa-HBV-IPV/Hib) vaccine (GlaxoSmithKline Biologicals). The objective was to evaluate whether coadministration would induce a satisfactory immune response to all vaccine antigens administered and whether it would be well-tolerated and safe when given according to German recommendations (a 3-dose primary vaccination course at 2, 3 and 4 months of age followed by a fourth (booster) dose between 11 and 14 months of age).

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by the respective ethics review committee of each of the 37 trial centers in Germany and conducted according to the Declaration of Helsinki as amended in 1996 and Good Clinical Practice guidelines effective at the time of study initiation. Written informed consent was obtained from the parents or guardians of all children in each phase of the study (primary and booster).

Trial Design and Subjects. The study design was open and randomized with 2 parallel groups. Infants were enrolled between 8 and 16 weeks of age and randomly assigned to receive either the combined DTPa-HBV-IPV/Hib and 7vPn vaccines during the same vaccination visit (Hexa+7vPn group) or a single administration of the combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Hexa group). During the primary phase of the study, children received a 3-dose vaccination course administered at 2, 3 and 4 months of age. This was followed by a booster phase given at ~13 months of age during which children received a single dose of the same vaccines they had received during the primary phase. Healthy infants born after a normal gestation period (between 36 and 42 weeks) were eligible for inclusion in the study. Exclusion criteria were: participation in another trial; a history of infection with any of the diseases represented by the vaccine components or any previous vaccination with similar vaccines; a history of seizures or progressive neurologic disease; immunosuppressive therapy; receipt of immunoglobulin or blood products since birth; or a history of allergic disease likely to be exacerbated by any vaccine component. Subjects were eligible to continue in the booster phase of the study if they had received the full 3-dose primary vaccination course. Contraindications and precautions for subsequent vaccine doses included: hypersensitivity reactions after vaccination; rectal temperature $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$, collapse or shock-like state and/or persistent inconsolable crying for >3 hours within 48 hours after vaccination; seizures within 3 days after vaccination; encephalopathy within 7 days after vaccination.

Vaccines. The hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) vaccine is developed and manufactured by Glaxo-SmithKline Biologicals (Rixensart, Belgium). A 0.5-mL dose of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was prepared by recon-

stituting the lyophilized Hib component with the liquid DTPa-HBV-IPV. After reconstitution, the vaccine contained per dose ≥ 30 IU diphtheria toxoid, ≥ 40 IU tetanus toxoid; 3 acellular pertussis components: 25 μg of pertussis toxoid (PT), 25 μg of filamentous hemagglutinin (FHA), 8 μg of pertactin (PRN); 10 μg of recombinant hepatitis B surface antigen (HBsAg); 40 D-antigen units of type 1 (Mahoney), 8 D-antigen units of type 2 (MEF-1) and 32 D-antigen units of type 3 (Saukett) polio virus; 10 μg of the Hib polysaccharide polyribosylribitol phosphate (PRP) conjugated to 20–40 μg of tetanus toxoid and 0.82 mg of aluminum as salts. The DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was administered by intramuscular injection in the right anterolateral thigh. The 7vPn conjugate vaccine (Prevenar) is developed and manufactured by Wyeth Lederle Vaccines (Pearl River, NY). A single dose of the 7vPn vaccine (0.5 mL) contained 2 μg of each polysaccharide from pneumococcal serotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F and 23 F and 4 μg of polysaccharide from serotype 6B, each conjugated to CRM₁₉₇ as carrier protein (a nontoxic variant of diphtheria toxin) ~20 μg in total and 0.125 mg of aluminum as aluminum phosphate. The 7vPn vaccine was administered by intramuscular injection in the left anterolateral thigh. After the end of the primary vaccination phase and before the administration of the booster dose, subjects in the Hexa group received 2 doses of 7vPn vaccine, between the ages of 7 and 11 months, as recommended in this age group.

Assessment of Antibody Response. Venous blood samples were collected for measurement of serum antibody titer before the first dose and 1 month after the third primary vaccination dose and before and 1 month after the booster dose. All serologic testing was performed in a blinded manner by validated methods at GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Belgium). Antidiphtheria and antitetanus antibodies were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), with an assay cutoff of 0.1 IU/mL, above which there is a good correlation between the ELISA and in vivo neutralization tests.^{5,6} Antibodies against PT, FHA and PRN were measured by ELISA with an assay cutoff of 5 ELISA units/mL.⁷ Antibodies against HBsAg (anti-HBs) were measured against a World Health Organization (WHO) reference serum by ELISA with a commercial test kit (AUSAB from Abbott Laboratories in North Chicago, IL). The assay cutoff was set at 10 mIU/mL.⁸ Antibodies against poliovirus types 1, 2 and 3 were determined by a microneutralization assay (adapted from the WHO standard assay⁹) with a 1/8 dilution titer as cutoff. Anti-PRP antibody response was assessed by ELISA with an assay cutoff of 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹⁰ Antibodies against the 7 serotypes of pneumococcal capsular polysaccharides were measured with an ELISA with an assay cutoff of 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹¹ Assay cutoff values for antidiphtheria; antitetanus; anti-HBs; anti-polio virus types 1, 2 and 3; and anti-PRP represented established seroprotective thresholds. Primary vaccine response to the pertussis antigens was de-

defined as seropositivity (detectable antibodies) after the third dose in subjects with previously undetectable antibodies or at least maintenance of prevaccination antibody concentration in subjects who were initially seropositive. This definition took into consideration the decay of maternal pertussis antibodies (half-life ~40 days).¹² Booster vaccine response for the pertussis antigens was defined as the appearance of antibodies in subjects who were seronegative before the booster, or at least 2-fold increase in antibody concentrations in those who were initially seropositive.

Assessment of Safety. Reactogenicity data were collected from diary cards completed by parents/guardians on the day of vaccination and during the 3 days after each dose. Parents/guardians were asked to measure and record the diameter of any injection site redness and/or swelling, to record rectal temperature and to assess the presence and intensity of local injection site pain, any irritability/fussiness, drowsiness, loss of appetite and any other symptom. Symptoms were graded from 1 to 3 in intensity. Grade 3 injection site pain was evidenced by the child's crying when the limb was moved. Grade 3 irritability/fussiness was defined as crying that could not be comforted; grade 3 loss of appetite was defined as not eating at all. At the time of analysis, fever was defined as rectal temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, grade 3 fever as rectal temperature of $>39.5^{\circ}\text{C}$ and grade 3 injection site redness or swelling as a symptom with a diameter >20 mm. All other grade 3 symptoms were defined as preventing normal everyday activities. Any other adverse event that occurred within 1 month after each dose, and all serious adverse events occurring throughout the study period were reported by the investigators. The causality of all solicited systemic symptoms and unsolicited symptoms was assessed by the physician at each subsequent visit of the vaccinee.

Statistical Analysis. The percentages of subjects with seropositive/seroprotective antibody levels/vaccine response to pertussis antigens and geometric mean concentrations/titers (GMC/GMT) of antibodies against each vaccine antigen were determined in each group, with 95% confidence intervals (CIs). GMCs/GMTs were calculated by taking the antilog of the mean of the log concentration/titer transformations. Antibody concentrations/titers below the assay cutoff were given an arbitrary value of one-half the cutoff for the purpose of GMC/GMT calculation. The incidence of symptoms in each vaccine group was calculated with 95% CIs. Differences in GMCs/GMTs, seroprotection rates and incidence of symptoms between groups were explored with Student's *t* and Fisher's exact tests. Considering that there was no adjustment for multiple comparisons, statistically significant differences should be interpreted with caution. Inferential statistics were performed on antibody responses 1 month postprimary and 1 month postbooster. Exact 95% CIs on the difference in seroprotection/vaccine response rates were computed by the method of Chan and Zhang in StatXact 5.¹³ The limit for

clinical noninferiority was defined at 10%. The 95% CIs on GMC ratios (Hexa group divided by Hexa+7vPn group) were computed with a 1-way analysis of covariance model on the $\log_{10}$ transformation of the antibody concentrations. For antibodies against the 3 pertussis antigens, noninferiority of GMCs was defined at 1.5-fold. Immunogenicity analyses were performed on the according to protocol cohort defined as vaccinated subjects who met all eligibility criteria, complied with protocol-defined procedures and with antibody assay results available. Safety analysis was performed on the total vaccinated cohort.

RESULTS

Of the 345 subjects enrolled and randomly assigned to the Hexa group (170) or the Hexa+7vPn group (175), 335 completed the primary vaccination course. The mean age of the total cohort at the time of the first dose was 11.5 ± 2.51 (SD) weeks. Approximately one-half of the subjects were male (53%), and the race of the majority of subjects (95%) was white. Parents of 2 subjects (both in the Hexa+7vPn group) withdrew consent and 8 subjects (one in the Hexa+7vPn group and 7 in the Hexa group) were lost to follow-up; no withdrawals were the result of adverse events. A total of 266 subjects (122 in the Hexa group and 144 in the Hexa+7vPn group) returned for the booster phase of the study.

Mean age of the total cohort at the time of booster administration was 13.1 ± 1.0 months; 55.6% of the subjects were male. The main reason for not participating in the booster phase of the study was that children had already received their booster, recommended at 11–14 months.

Immunogenicity. The postprimary according to protocol immunogenicity cohort comprised 279 infants (141 in the Hexa+7vPn group and 138 in the Hexa group). Seroprotection was achieved in equally high proportions of infants whether the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was administered alone or concomitantly with the 7vPn vaccine (Table 1). Immunogenicity analysis of the total cohort yielded similar results. After the third dose, the observed immune responses elicited by the Hexa+7vPn combination in terms of seroprotection rates for anti-PRP, antitetanus, antidiphtheria, anti-HBs antigen and anti-poliovirus types 1, 2 and 3; GMCs of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN antibodies met the preestablished criteria for noninferiority. For the anti-PRP antibodies, 93.6% of the Hexa+7vPn group achieved a level of ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ after primary immunization as compared with 95.7% in the Hexa group. Concomitant vaccination with 7vPn did not negatively impact the priming induced by the hepatitis B component of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as demonstrated by the high and equivalent seroprotection rates in the 2 groups (97.9 and 97.8% for the Hexa+7vPn and Hexa groups, respectively). Postprimary vaccine response rates for the 3 pertussis antigens were

TABLE 1. Seroprotection/Seropositivity Rates 1 Month After the 3-Dose Primary Vaccination, Before and 1 Month After Booster Vaccination

Antibody and Cutoff	DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexa) (%)			DTPa-HBV-IPV/Hib + 7vPn (Hexa+7vPn) (%)		
	Primary (N = 138) (Post)	Booster (N = 114)		Primary (N = 141) (Post)	Booster (N = 128)	
		Pre	Post		Pre	Post
Anti-PRP						
≥0.15 µg/mL	95.7 (90.8–98.4)*	89.5 (82.3–94.4)	100.0 (96.8–100.0)	93.6 (88.2–97.0)	79.4 (71.2–86.1)	100.0 (97.1–100.0)
≥1.0 µg/mL	75.4 (67.3–82.3)	32.5 (24.0–41.9)	99.1 (95.2–100.0)	67.4 (48.8–85.7)	28.6 (20.9–37.3)	96.8 (92.1–99.1)
Antidiphtheria (≥0.1 IU/mL)	100.0 (97.4–100.0)	91.2 (84.5–95.7)	100.0 (96.8–100.0)	100.0 (97.4–100.0)	94.4 (88.8–97.7)	100.0 (97.1–100.0)
Antitetanus (≥0.1 IU/mL)	100.0 (97.4–100.0)	93.0 (86.6–96.9)	100.0 (96.8–100.0)	100.0 (97.4–100.0)	86.4 (79.1–91.9)	100.0 (97.1–100.0)
Anti-HBs (≥10 mIU/mL)	97.8 (93.7–99.5)	93.0 (86.6–96.9)	99.1 (95.2–100.0)	97.9 (93.9–99.6)	92.9 (86.9–96.7)	96.8 (91.9–99.1)
Anti-poliovirus type 1 (≥1/8)	100.0 (97.2–100.0)	93.1 (86.4–97.2)	100.0 (96.6–100.0)	100.0 (97.3–100.0)	90.6 (83.8–95.2)	100.0 (96.6–100.0)
Anti-poliovirus type 2 (≥1/8)	98.4 (94.2–99.8)	95.2 (89.1–98.4)	100.0 (96.6–100.0)	99.3 (95.9–100.0)	89.7 (82.6–94.5)	100.0 (96.6–100.0)
Anti-poliovirus type 3 (≥1/8)	99.2 (95.4–100.0)	95.1 (88.9–98.4)	100.0 (96.3–100.0)	100.0 (97.2–100.0)	94.7 (88.8–98.0)	100.0 (96.4–100.0)

*Numbers in parentheses, 95% CI.

94.8–98.6% in the Hexa+7vPn group as compared with 97.8–98.2% in the Hexa group (Table 2). All vaccinees in both groups, who were seronegative for pertussis antibodies before vaccination, responded to vaccination. The coadministration of CRM₁₉₇ conjugate 7vPn vaccine resulted in higher antidiphtheria antibody GMC in the Hexa+7vPn group (2.344 IU/mL versus 1.429 IU/mL, $P < 0.05$; Table 3). Postprimary GMCs/GMTs for antibodies against all other common antigens were similar in the 2 groups. In the concomitant vaccination group, 97.2–100% of vaccinees exhibited a postdose 3 IgG antibody concentration ≥ 0.05 µg/mL against each of the 7 pneumococcal serotypes. GMCs (micrograms/mL) of capsular polysaccharides of the 7 pneumococcal serotypes included in the 7vPn vaccine confirmed a significant response against each of the 7 serotypes (Table 4).

In the 9–12 months between the last dose of the primary vaccination course at 4 months of age and the time of the booster vaccination at 12–16 months of age, the decay of antibodies against the antigens contained in the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was comparable in both groups resulting in similar antibody GMCs/GMTs before booster vaccination (Table 3).

The fourth dose induced a vigorous booster response with seroprotection/seropositivity rates ranging from 96.8% to 100% in the 2 groups (Table 1). All subjects in both groups

exhibited anti-PRP antibody concentrations ≥ 0.15 µg/mL and at least 96.8% had anti-PRP antibody concentrations ≥ 1.0 µg/mL. The booster dose elicited seroprotective antibody concentrations (≥ 10 mIU/mL) against hepatitis B in at least 96.8% of the children regardless of whether or not the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was coadministered with the 7vPn vaccine, and over 95% of the children in both groups achieved anti-HBs antibody concentrations ≥ 100 mIU/mL. All children in both groups had seroprotective antibody concentrations against diphtheria, tetanus and the 3 poliovirus types. Booster response rates for antibodies against the 3 pertussis antigens were also similar in the 2 groups (Table 3), and all vaccinees who were seronegative for antipertussis antibodies before the booster dose showed a booster response against the pertussis antigens. The majority of the subjects maintained seropositive levels of antibodies to the 3 pertussis antigens before the booster. Antibody concentrations against the 3 pertussis antigens increased >8 -fold in the 2 groups, testifying to a strong response to the booster in both groups. Similar to the results after primary vaccination, antidiphtheria antibody GMCs 1 month after the booster dose were significantly higher in the hexa+7vPn group ($P < 0.05$). For all other antigens, lower antibody GMCs/GMTs were observed after the fourth dose of DTPa-HBV-IPV/Hib coadministered

TABLE 2. Post-Primary and Post-Booster Vaccine Response Rates to the 3 Pertussis Antigens*

Antibody	DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexa)		DTPa-HBV-IPV/Hib + 7vPn (Hexa+7vPn)	
	(N = 138) Post-Primary	(N = 114) Post-Booster	(N = 141) Post-Primary	(N = 128) Post-Booster
Anti-PT	98.2 (93.8–99.8) [†]	98.2 (93.8–99.8)	98.6 (94.9–99.8)	100.0 (97.0–100.0)
Anti-PHA	97.8 (93.6–99.5)	98.2 (93.8–99.8)	94.8 (89.6–97.9)	96.8 (91.9–99.1)
Anti-PRN	97.8 (93.7–99.5)	99.1 (95.2–100.0)	95.0 (90.0–98.0)	98.4 (94.2–99.8)

*Primary vaccine response to pertussis antigens defined as seropositivity in subjects who were initially seronegative (ie, with concentrations less than cutoff value) or at least maintenance of prevaccination antibody concentration in subjects who were initially seropositive (ie, with concentrations at cutoff value). Booster vaccine response to pertussis antigens defined as appearance of antibodies in subjects who were initially seronegative or a 2-fold increase of prevaccination antibody titers after the booster dose in subjects who were initially seropositive.

[†]Numbers in parentheses, 95% CI.

TABLE 3. GMC/GMTs for Antibodies Against Each of the DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine Antigens 1 Month After the 3-Dose Primary Vaccination, Before and 1 Month After Booster Vaccination

Antibody	DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexa)			DTPa-HBV-IPV/Hib + 7vPn (Hexa+7vPn)		
	Primary (N = 138) (Post)	Booster (N = 114)		Primary (N = 141) (Post)	Booster (N = 128)	
		Pre	Post		Pre	Post
Anti-PRP ($\mu\text{g/mL}$)	2.274 (1.789–2.901)*	0.622 (0.495–0.782)	47.658 (38.531–58.948)	1.590 (1.232–2.052)	0.476 (0.374–0.605)	35.633 (27.870–46.056)
Anti-diphtheria (IU/mL)	1.429* (1.238–1.649)	0.398 (0.328–0.482)	6.909* (6.006–7.948)	2.344* (2.086–2.694)	0.381 (0.328–0.444)	8.461* (7.465–9.602)
Anti-tetanus (IU/mL)	1.710 (1.509–1.947)	0.367 (0.313–0.431)	6.811* (6.002–7.729)	1.390 (1.209–1.598)	0.300 (0.252–0.358)	4.796* (4.159–5.531)
Anti-PT (ELU/mL)	51.7 (46.6–57.3)	10.3 (8.8–12.1)	100.1* (88.2–113.6)	44.3 (39.6–49.6)	8.4 (7.2–9.9)	73.4* (64.5–83.5)
Anti-FHA (ELU/mL)	141.8 (126.2–159.2)	43.1 (36.6–50.7)	620.5 (464.4–883.3)	140.8 (123.9–160.0)	43.0 (36.8–51.7)	458.6 (402.6–522.8)
Anti-PRN (ELU/mL)	150.1 (131.5–171.3)	21.4 (17.8–25.8)	504.2* (425.0–598.3)	119.2 (103.8–136.8)	16.4 (13.6–19.7)	344.4* (294.3–403.0)
Anti-HBs (mIU/mL)	482.0 (363.5–597.1)	206.6 (166.9–273.1)	576.4 (419.3–789.4)	376.9 (296.1–479.9)	171.3 (130.9–223.9)	3809.4 (2761.6–5273.9)
Anti-poliovirus type 1	282.0 (208.5–329.2)	75.1 (58.1–97.3)	1977.0* (1635.3–2390.1)	255.1 (202.7–320.9)	62.1 (47.4–81.3)	1371.1* (1094.3–1717.9)
Anti-poliovirus type 2	164.8 (130.0–209.0)	63.3 (49.6–80.9)	2136.6* (1786.0–2597.3)	141.3 (113.0–176.7)	46.3 (36.0–59.6)	1429.7* (1144.1–1786.5)
Anti-poliovirus type 3	580.5 (457.8–720.2)	139.5 (108.1–180.1)	3696.7* (2985.1–4578.0)	560.7 (448.4–701.0)	107.1 (81.9–140.2)	2427.0* (1875.9–3140.1)

*Numbers in parentheses, 95% CI.
*Two-sided $P < 0.05$, t test.
ELU indicates ELISA units.

TABLE 4. GMCs of Pneumococcal Antibodies in Subjects Who Received Concomitant DTPa-HBV-IPV/Hib and 7vPn (Hexa+7vPn) vaccines

Antibody	GMC ($\mu\text{g/mL}$)			
	Primary (N = 141) (Post)	Booster (N = 128)		
		Pre	Post	
Anti-4	3.97 (3.48–4.53)*	0.45 (0.39–0.54)	4.29 (3.65–5.05)	
Anti-6B	0.91 (0.73–1.12)	0.26 (0.20–0.33)	3.92 (3.13–4.91)	
Anti-9V	3.21 (2.81–3.68)	0.61 (0.52–0.71)	6.77 (5.87–7.81)	
Anti-14	4.65 (3.97–5.44)	2.18 (1.87–2.53)	12.27 (10.49–14.34)	
Anti-18C	3.21 (2.80–3.67)	0.47 (0.40–0.54)	4.71 (3.91–5.67)	
Anti-19F	3.72 (3.15–4.41)	0.38 (0.29–0.50)	2.82 (2.41–3.29)	
Anti-23F	2.10 (1.73–2.55)	0.36 (0.29–0.44)	7.68 (6.20–9.50)	

*Numbers in parentheses, 95% CI.

with 7vPn. This difference was statistically significant ($P < 0.05$) for antitetanus, anti-PT and anti-PRN antibody GMCs and GMTs for antibodies against the 3 poliovirus types. The coadministered 7vPn conjugate booster elicited at least a 5-fold increase in GMCs of antibodies against the 7 pneumococcal serotypes (Table 4).

Safety. Table 5 summarizes the incidence of solicited local symptoms reported after each of the primary and booster vaccine doses. Redness at the injection site was the most frequently reported solicited local symptom in both groups, for both vaccines (data not shown) after primary and booster vaccine doses. The 7vPn injection site reactions were as frequent as the DTPa-HBV-IPV/Hib injection site reactions (regardless whether the latter was given alone or coadministered with the 7vPn vaccine). A higher local reactogenicity was observed for all doses after concomitant administration of the DTPa-HBV-IPV/Hib and the 7vPn vaccines as compared with the administration of the hexavalent vaccine alone. However, these differences reached statistical significance only for swelling after the first dose and injection site pain or any redness and redness >20 mm after the booster dose ($P < 0.05$). The number of primary doses followed by local symptoms with grade 3 intensity remained low. In general, solicited local symptoms were reported more frequently after the booster dose.

The coadministration of the hexavalent and the 7vPn vaccines resulted in overall increased incidences of solicited general symptoms compared with the hexavalent vaccine given alone (Table 6). The most important increase was observed for fever which was the most frequently reported general symptom in the Hexa+7vPn group. The most frequently reported solicited general symptom after primary vaccination with DTPa-HBV-IPV/Hib alone was drowsiness. After each of the 3 doses of the primary vaccination course (Table 6), the increased incidence of any fever (rectal temperature, $\geq 38.0^\circ\text{C}$) after coadministration was statistically significant ($P < 0.05$) as was the increase in rectal temperature of $>38.5^\circ\text{C}$ after the first 2 vaccine doses. However, the

TABLE 5. Incidence of Solicited Local Injection Site Symptoms Within 4 Days After Vaccination

Symptom	Intensity	Incidence (%)									
		3-Dose Primary Vaccination Course					Booster Vaccination				
		Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4		Dose 4	
		Hexa (N = 166)	Hexa + 7vPn (N = 173)	Hexa (N = 166)	Hexa + 7vPn (N = 172)	Hexa (N = 163)	Hexa + 7vPn (N = 170)	Hexa (N = 121)	Hexa + 7vPn (N = 138)		
Pain	Any	17.5 (12.0-24.1)*	25.4 (19.1-32.6)	15.2 (10.1-21.6)	21.6 (15.6-28.4)	10.4 (6.2-16.2)	15.9 (10.7-22.3)	22.3* (15.2-30.8)	37.7* (29.6-46.3)		
	Grade 3†	0.6 (0.0-3.3)	1.2 (0.1-4.1)	0.6 (0.0-3.3)	1.2 (0.1-4.1)	0.6 (0.0-3.4)	0.6 (0.0-3.2)	1.7 (0.2-6.8)	2.2 (0.5-6.2)		
Redness	Any	30.1 (23.3-37.7)	39.8 (32.0-47.0)	36.4 (29.0-44.2)	42.4 (35.0-50.2)	33.1 (26.0-40.9)	37.1 (29.8-44.8)	38.0* (29.3-47.3)	51.4* (42.8-60.0)		
	>20 mm	1.2 (0.1-4.3)	2.9 (0.9-6.6)	1.8 (0.4-6.2)	0.6 (0.0-3.2)	2.6 (0.7-6.2)	1.8 (0.4-6.1)	2.6* (0.6-7.1)	11.6* (6.8-18.1)		
Swelling	Any	13.9* (9.0-20.1)	22.6* (16.5-29.5)	21.2 (15.2-28.2)	29.1 (22.4-36.5)	19.0 (13.3-25.9)	26.5 (20.0-33.8)	29.8 (21.8-38.7)	37.0 (28.9-45.6)		
	>20 mm	2.4 (0.7-6.1)	2.9 (0.9-6.6)	3.0 (1.0-6.9)	2.9 (1.0-6.7)	2.6 (0.7-6.2)	2.4 (0.6-5.9)	2.6 (0.5-7.1)	7.2 (3.5-12.9)		

*Numbers in parentheses, 95% CI.
†Fisher's exact test: P < 0.05.
‡Grade 3 pain defined as spontaneously painful or crying when the limb was moved.

TABLE 6. Incidence of Solicited General Symptoms and Use of Antipyretic Medication Within 4 Days After Vaccination

Symptom	Intensity	Incidence (%)									
		3-Dose Primary Vaccination Course					Booster Vaccination				
		Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4		Dose 4	
		Hexa (N = 166)	Hexa + 7vPn (N = 173)	Hexa (N = 166)	Hexa + 7vPn (N = 172)	Hexa (N = 163)	Hexa + 7vPn (N = 170)	Hexa (N = 121)	Hexa + 7vPn (N = 138)		
Drowsiness	Any	43.1 (35.5-51.0)*	44.5 (37.0-52.2)	32.7 (25.6-40.5)	41.3 (33.8-49)	28.4 (19.8-33.8)	32.4 (25.4-39.9)	31.4* (23.3-40.5)	44.9 (36.5-53.6)		
	Grade 3†	2.4 (0.7-5.0)	2.3 (0.5-6.8)	0.0 (0.0-2.2)	1.2 (0.1-4.1)	0.6 (0.0-3.4)	1.2 (0.1-4.2)	0.0 (0.0-3.0)	2.2 (0.4-6.0)		
Irritability/fussiness	Any	32.3 (25.3-40.0)	37.0 (29.8-44.7)	31.5 (24.5-39.2)	36.6 (29.4-44.3)	22.7 (15.5-29.9)	31.8 (24.8-39.3)	31.4 (23.3-40.5)	42.0 (33.7-50.7)		
	Grade 3	1.2 (0.1-4.3)	2.9 (0.9-6.6)	0.0 (0.0-2.2)	2.9 (1.0-6.7)	1.2 (0.1-4.4)	2.4 (0.6-5.9)	1.7 (0.2-5.8)	1.4 (0.2-5.1)		
Loss of appetite	Any	22.8 (16.6-29.9)	24.9 (18.6-32.0)	18.2* (12.6-24.8)	27.9* (21.3-35.2)	11.7 (7.2-17.6)	14.7 (9.7-20.9)	24.8 (17.4-33.5)	34.8 (26.9-43.4)		
	Grade 3	0.0 (0.0-2.2)	0.0 (0.0-2.1)	0.0 (0.0-2.2)	0.6 (0.0-3.2)	0.0 (0.0-2.2)	0.0 (0.0-2.1)	0.0 (0.0-3.0)	2.2 (0.5-6.2)		
Fever	>38.0°C	24.0* (17.7-31.2)	42.8* (35.9-50.6)	27.9* (21.2-35.4)	49.4* (41.7-57.1)	18.4* (12.8-25.2)	33.6* (26.5-41.2)	38.8 (30.1-48.1)	48.8 (40.0-57.2)		
	>38.5°C	3.6* (1.3-7.7)	16.0* (10.1-21.2)	6.1* (2.9-10.9)	15.7* (10.6-22.0)	4.3 (1.7-8.6)	9.4 (5.6-14.8)	12.3* (7.0-19.5)	22.4* (15.8-30.1)		
>39.0°C	>39.0°C	1.8 (0.4-6.2)	4.6 (2.0-8.9)	3.0 (1.0-6.9)	4.1 (1.7-8.2)	0.0 (0.0-2.2)	2.4 (0.6-5.9)	4.9 (1.8-10.4)	11.2 (6.8-17.6)		
	>39.5°C	0.6 (0.0-3.3)	1.2 (0.1-4.1)	0.0 (0.0-2.2)	0.6 (0.0-3.2)	0.0 (0.0-2.2)	0.0 (0.0-2.1)	1.7 (0.2-5.8)	2.9 (0.8-7.3)		
Antipyretic use		4.2 (1.7-8.4)	6.9 (3.6-11.8)	1.8* (0.4-5.2)	9.3* (5.4-14.7)	3.1 (1.0-7.0)	6.5 (3.3-11.3)	7.4* (3.5-13.7)	16.7* (10.9-24.0)		

*Numbers in parentheses, 95% CI.
†Fisher's exact test: P < 0.05.
‡Grade 3 drowsiness defined as drowsiness preventing normal daily activity; Grade 3 irritability/fussiness defined as crying that could not be comforted; Grade 3 loss of appetite defined as refusing all food.

increase in fever of $>39^{\circ}\text{C}$ was no longer statistically significant, and the number of subjects with rectal temperature $>39.5^{\circ}\text{C}$ remained small (3 subjects after doses 1 or 2 in the Hexa+7vPn group and 1 subject after the first dose of DTPa-HBV-IPV/Hib alone). The coadministration of the hexavalent and 7vPn vaccines for the booster dose in the second year of life did not result in a significant additional increase in fever. Although the group difference for the incidence of rectal temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ reached statistical significance ($P < 0.05$), this was not the case for the difference in the incidence of higher grade fever, which remained relatively small (fever $>39.5^{\circ}\text{C}$ was reported for only 4 subjects in the Hexa+7vPn group and 2 subjects in the Hexa group after the fourth dose). No febrile convulsions occurred in either group after primary or booster vaccination. Approximately 70–80% of all fever episodes lasted no more than 1 or 2 days with no trend for longer duration in the coadministration group. Although the percentage of subjects who received antipyretic medication after vaccination was higher after each dose in the Hexa+7vPn group (Table 6), the Fisher exact test indicated a statistically significant difference for only the second primary dose and the booster dose ($P < 0.05$).

The unsolicited symptoms reported during the 31-day follow-up period after each dose were those usually seen in a pediatric population with similar frequencies reported in the 2 study groups. During the primary course, unsolicited symptoms were reported after 29.5% (95% CI 25.6–33.7) of the vaccine doses in the Hexa+7vPn group and after 26.6% (95% CI 22.7–30.7) of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine doses when given alone. Unsolicited symptoms were reported at similar rates after the booster dose (37%; 95% CI 28.9–45.6 and 30.6%; 95% CI 22.5–39.6 in the Hexa+7vPn and Hexa groups, respectively). Events after 9 primary or booster vaccine doses in the Hexa+7vPn group (1.4%; 95% CI 0.6–2.6) and 16 primary or booster doses in the Hexa group (2.6%; 95% CI 1.5–4.2) were considered to have a causal relationship to vaccination. The most commonly reported causally related unsolicited events were injection site reactions (ie, induration, swelling after the 4-day follow-up period; hematoma and granuloma).

None of the 8 serious adverse events (6 in the Hexa+7vPn group and 2 in the Hexa group) reported during the primary and booster phases were determined by investigators to be related to vaccination.

DISCUSSION

The immune response induced by the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine was not significantly affected by the concomitant administration of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Both the DTPa-HBV-IPV/Hib+7vPn and the DTPa-HBV-IPV/Hib primary immunization regimens were immunogenic and induced seroprotective antibody concentrations against Hib, diphtheria, tetanus, hepatitis B and poliovirus types 1, 2 and 3 and a vaccine response

against the pertussis antigens in most vaccinees. Antibody responses to primary immunization with all component antigens were within the same range as those previously reported for concomitant administration of the vaccines^{14,15} and were also in line with those reported for the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered separately, in trials conducted in Germany^{16,17} and those observed in the 7vPn efficacy trial conducted in the United States, where the vaccine was administered according to the 2–4–6 month schedule, as recommended by Immunization Practices Advisory Committee (U.S. Centers for Disease Control and Prevention).¹⁸ Seroprotection rates for antibodies against the hepatitis B component were high and well within the range reported after monovalent hepatitis B vaccination.¹⁹

Antibody persistence between the primary series and the booster dose and response to booster vaccination of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine were not clinically significantly impaired by the coadministration of the 7vPn vaccine. The vigorous boost in antibody concentrations elicited by the fourth dose confirmed that both vaccine regimens provided good priming and successful induction of immunologic memory with all component antigens. The clinical relevance of the differences in postbooster antibody GMCs/GMTs is therefore likely to be limited given the high pertussis vaccine response rates (at least 96.8%) and the high seroprotection rates observed in both groups (at least 96.8% for anti-HBs antibodies and 100% for antibodies against all other antigens).^{20,21} The 5 subjects who did not achieve anti-HBs antibody concentrations ≥ 10 mIU/mL after the booster were already nonresponders after the primary course. It is well-known that a small proportion of healthy vaccinated individuals fail to develop seroprotective levels of anti-HBs antibodies.²² Also, of the 16 subjects who did not achieve anti-PRP antibody concentration ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$ after primary vaccination, all 15 who participated in the booster phase had seroprotective levels of anti-PRP antibodies after the booster and 11 of 15 achieved a concentration ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$.

Increased reactogenicity after coadministration of the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine and the 7vPn vaccine was expected, given that the Hexa+7vPn group received 1 additional injection and 7 more antigens. However, the incidences of clinically significant adverse events remained low in both groups and occurred at frequencies comparable with those previously reported for vaccination with the hexavalent vaccine alone.^{16,18} The increased incidence of fever with any intensity (rectal temperature, $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) in the coadministration group can be considered not clinically significant given that only very few cases of rectal temperature $>39.5^{\circ}\text{C}$ were reported in both groups. After the booster dose in the second year of life, a time when the risk for febrile convulsions is the highest,^{23,24} the incidence of fever $>39.5^{\circ}\text{C}$ was not higher than that previously reported for booster vaccination with DTPa-HBV-IPV/Hib alone.²⁵ In addition, fever episodes were transient and of short duration and

did not lead to any hospitalizations, convulsions or other kinds of serious adverse events. Particularly episodes of fever $>39.5^{\circ}\text{C}$ never lasted for >1 day; that is, a rectal temperature of $>39.5^{\circ}\text{C}$ was never recorded during 2 consecutive days. This confirmed that the increased incidence of fever episodes in the Hexa+7vPn group had no clinically relevant consequences. Although more subjects received antipyretics within 4 days after vaccination in the Hexa+7vPn group than in the Hexa alone group, antipyretics were used relatively infrequently (after $<10\%$ of the doses overall). No particular instructions were given to parents with regard to the use of antipyretics before or after vaccination. Although one would expect that a more intensive use of antipyretics (either therapeutically or prophylactically) could reduce the incidence, intensity or duration of fever after coadministration, this warrants further investigations.

Findings in this study are in line with those previously reported^{14,26} and analogous to those observed previously for coadministration of the 7vPn vaccine and the combined DTPa-IPV/Hib vaccine from the same manufacturer.¹⁵ A study of the coadministration of the 7vPn vaccine with the DTPa-HBV-IPV-Hib vaccine from another manufacturer, conducted in France according to a 2-3-4 month primary vaccination schedule, reported lower levels of response especially to HBV²⁷ than in the study reported here. The effectiveness and safety of the concomitant administration of the hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine and the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine would enable vaccination against 7 significant childhood diseases without increasing the number of clinic visits.

REFERENCES

1. FitzSimons D, François G, Emiroglu N, Van Damme P. Combined hepatitis B vaccines. *Vaccine*. 2003;21:1310-1316.
2. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR*. 2002; 51(RR-2):1-36.
3. Jacobson SH, Sewell EC, Allwine DA, Medina EA, Weniger BG. Designing pediatric vaccine formularies and pricing pediatric combination vaccines using operations research models and algorithms. *Expert Rev Vaccines*. 2003;2:15-19.
4. Frenkel LD, Nielsen K. Immunization issues for the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(6, suppl 3):45-52.
5. Melville-Smith ME, Balfour A. Estimation of *Corynebacterium diphtheriae* antitoxin in human sera: a comparison of enzyme-linked immunosorbent assay with the toxin neutralization test. *J Med Microbiol*. 1988;25:279-283.
6. Melville-Smith ME, Seagroatt VA, Watkins JT. A comparison of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the toxin neutralization test in mice as a method for the estimation of tetanus antitoxin in human sera. *J Biol Stand*. 1983;11:137-144.
7. Manclark CR, Meade BD, Burstyn DG. Serological response to *Bordetella pertussis*. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1986:388-394.
8. Hollinger FB, Adam E, Heiberg DF, Melnick JL. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmuness W, Alter HJ, Maynard J, eds. *Viral Hepatitis International Symposium*. Philadelphia, PA: Franklin Institute Press; 1982:451-466.
9. Standard procedure for determining immunogenicity to poliovirus using microneutralization test (WHO/EPI/GEN 93.9).
10. Käyhty H. Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines. *Biologicals*. 1994;22:397-402.
11. Quataert SA, Kirch CS, Wied LJ, et al. Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum lot 89-S. *Clin Diag Lab Immunol*. 1995;2:590-597.
12. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and the effect on vaccine response. *J Infect Dis*. 1990;161:487-492.
13. Chan ISF, Zhang Z. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics*. 1999;55:1201-1209.
14. Schmitt HJ, Petersen G, Laufer D, et al. Immunogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal vaccine (Prevenar) coadministered with a DTPa-IPV-HBV/Hib vaccine (Infanrix hexa). In: *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2002; San Diego, CA*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2002. Poster G-835.
15. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmölle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7vPnC) concurrently administered with a combination DTPa-IPV-Hib vaccine. *Vaccine*. 2003;21:3653-3662.
16. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sängler R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr*. 2000;137:304-312.
17. Zepp F, Heininger U, Jahn K, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine*. 2004;22:2226-2233.
18. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.
19. Safary A, Andre F. Over a decade of experience with a yeast recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2000;18:57-67.
20. Bogaerts H. Protection against six childhood diseases with a hexavalent vaccine. *An Esp Pediatr*. 2002;57(suppl 3):41-46.
21. Capiou C, Poolman J, Hoet B, Bogaerts H, Andre F. Development and clinical testing of multivalent vaccines based on a diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: difficulties encountered and lessons learned. *Vaccine*. 21;2003:2273-2287.
22. Koff RS. Hepatitis vaccines: recent advances. *Int J Parasitol*. 2003;33: 517-523.
23. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth: prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:1307-1310.
24. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA*. 1990;263:1641-1645.
25. Sängler R, Maechler G, German 074-Study Group, Zepp F, Schuefman L. Safety of a booster dose of DTPa-HBV-IPV/Hib compared with concomitant administration of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines. Paper presented at: 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; April 9-11, 2003; Giardini Naxos, Taormina. Poster 257.
26. Schmitt HJ, Petersen G, Corsaro B, Prevenar Study Group of Germany. Immunogenicity and safety of a fourth (booster) dose of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7vPnC) co-administered with a DTPa-IPV-HBV/Hib vaccine. In: *43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago, IL*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2003. Poster 89.
27. Olivier C, Liese JG, Stojanov S, et al. Immunogenicity and safety of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7vPnC-Prevenar®) coadministered with a hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib vaccine (Hexavac®). Paper presented at: 20th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2002, Vilnius, Lithuania. Poster 836.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA A RECURSO DE REPOSICIÓN

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	03-88387
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	06

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap.I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional	PCT/EP02/03573
Fecha de Presentación Internat.	28/03/2002

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 37 a 68 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: 1 a 44 folios 69 a 77 como se radicó inicialmente
1 a 15 folios 129 a 133 modificadas el 22/02/2008
1 a 15 folios 163 a 167 modificadas el 29/07/2009

Rta. del solicitante: Folios 196 a 201 radicada el 18/02/2010

Prioridad: GB0108364.1 del 3 de abril de 2001

Otros: Conceptos técnicos realizados.
Resolución N° 54196 de negación de patente, folios 206 a 215.
Memorial de recurso de 03 de noviembre de 2010, folios 216 a 222.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Composición de vacuna para la prevención de infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*”.

La presente solicitud se refiere a una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, dicha vacuna administrada en dos composiciones.

El problema planteado en esta solicitud es disminuir el número de dosis vacunales para infantes, logrando que no haya interferencia ni disminución en la respuesta inmunológica por la interacción entre los diferentes antígenos que hacen parte de la misma composición vacunal.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición vacunal que protege contra *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y una segunda composición que protege entre otras contra *Streptococcus pneumoniae*, en donde los componentes de la vacuna no interfieren de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los componentes de la vacuna.

IPC: A61K 39/295

3. Argumentos del recurrente y respuestas al mismo

Según los fundamentos del recurso, argumentos y motivos de inconformidad del recurrente se responden los apartes del mismo:

Sobre el numeral (4) “La solicitud denegada brinda un aporte significativo al estado de la técnica que no es evidente a partir del arte previo”

- El recurrente señala que “la invención reconoce por primera vez un problema que no había sido de ninguna manera planteado en el arte previo: la posible existencia de interferencia entre antígenos de vacunas que son coadministradas”. Señala además que “es de vital importancia reconocer que puede existir interferencia cuando se co-administran dos vacunas, lo que conllevaría a que la respuesta inmune obtenida no será óptima.
- Argumenta el recurrente que: “ Es por esto que la solución proporcionada por la presente solicitud, la cual revela dos composiciones multivalentes que, tal como han sido formuladas, permiten su administración concomitante produciendo una respuesta inmune satisfactoria para todos los antígenos presentes en ambas composiciones, se constituye en un aporte significativo al estado del arte, que no podría ser de ninguna manera deducido por el arte previo, toda vez que este de ninguna manera se había ocupado del problema de la interferencia entre vacunas.
- Señala que según el estudio de Oliver, “se revela cómo se ve afectada la respuesta inmune cuando se realiza la administración simultánea de dos composiciones de vacuna, una hexavalente DTPa-IPV-HBV-Hib, y otra heptavalente de conjugados de neumococo, resaltando especialmente la disminución significativa en la inmunogenicidad del antígeno de hepatitis B en la co-administración” y que “estos resultados son prueba de la necesidad de establecer una vacuna que pueda cubrir un amplio número de antígenos pero

que no incurra en interferencias entre aquellos que hacen parte de dos composiciones distintas”.

- Argumenta que el estudio realizado por Tichmann-Schumann se obtiene una respuesta inmunológica satisfactoria con la coadministración de dos composiciones con las características reclamadas por la solicitud denegada. Argumenta que “esta respuesta es notable para el antígeno de hepatitis B, que, contrario a lo reportado por Oliver, mantiene la misma concentración de anticuerpos seroprotectores aún cuando sea co-administrada con una composición neumocócica heptavalente.
- El recurrente sostiene por último que la conclusión de la resolución de negación en la página 8 es errónea pues considera como prueba el estudio de Tichmann-Schumann, el cual tiene fecha de publicación posterior a la fecha de prioridad de la solicitud.

RESPUESTA TÉCNICA

Según lo argumentado por el solicitante, el problema que se plantea es la necesidad de coadministrar vacunas para que no exista interferencia. En este orden de ideas la solución propuesta en el capítulo reivindicatorio se encontraría presentada de forma tal que la característica técnica esencial está dada por la forma de administrar las vacunas. Ahora veamos cómo se encuentra definida la reivindicación principal:

una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por Bordetella pertussis, Clostridium tetan, Corynebacterium diptheridae, virus de la hepatitis B, virus de la polio y Streptococcus pneumoniae, dicha vacuna administrada en dos composiciones. Un primer contenedor que comprende:

- a) componentes de Pertussis acelulares (Pa) que comprenden toxoide de Pertussis y FHA*
- a) Toxoide tetánico (TT)*
- b) Toxoide diftérico (DT)*
- c) Antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio*
- d) Virus de la polio inactivado (IPV)*

Un segundo contenedor que comprende:

Uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de Streptococcus pneumoniae.

La forma como se encuentra reivindicada la invención supone una vacuna, pero dicha vacuna se encuentra erróneamente caracterizada porque es administrada en dos composiciones, y punto seguido habla de un primer contenedor donde se encuentra la primera composición inmunogénica (vacuna 1), y un segundo contenedor que comprende una segunda composición (vacuna 2). Cabe anotar que no existe diferencia en la misma reivindicación que mencione que se trata solo de una vacuna, ya que se define por dos administraciones en dos contenedores respectivamente.

Debido a que esta característica técnica se encuentra orientada como un método de administración, lo que equivale a un método de tratamiento, sólo se puede considerar la composición como objeto de la invención. Este argumento incluso se había planteado en el primer concepto técnico donde se sugirió que el concepto de “administrar dos vacunas constituye un método de tratamiento” y que “el objeto central de la presente solicitud además de no estar sustentado, de no exhibir efectos sorprendentes concierne materia exceptuada de patentabilidad”.

Los argumentos presentados con relación a los estudios realizados por varios

autores confirman que es posible o no que la administración de vacunas pueda presentar interferencia, pero siendo que este argumento no es válido a la luz de lo que se define por materia patentable, no es posible aceptarlo y tan solo demuestra diferentes formas de abordar un problema. Es de reconocer que el objeto que fue reclamado en la solicitud negada fue una vacuna, que, en principio son dos vacunas diferentes, cuya característica principal, como lo argumenta el recurrente, es su administración.

El argumento que sostiene el recurrente sobre del estudio de Tichmann-Schumann reiteran para esta oficina que el efecto técnico alcanzado no es sorprendente, sin embargo, dicho estudio no fue considerado para realizar el análisis de patentabilidad sino únicamente ha sido considerado como respuesta a lo expresado en los memoriales anteriores, por éstas razones los argumentos relacionados a la fecha de presentación del documento no son válidos.

Sobre el numeral 5) “los documentos citados no indican o sugieren el problema abordado por la presente invención”

- El recurrente señala que los documentos “si bien se refieren a vacunas multivalentes, son totalmente silenciosos respecto a una posible existencia de interferencia entre antígenos de diferentes vacunas que han sido co-administradas”. ↓ 2
- De acuerdo a lo anterior, argumenta el recurrente que el documento D1 hace referencia a vacunas combinadas, y dicho documento “resalta el reto que es obtener formulaciones apropiadas, toda vez que se requiere evaluar las reacciones potenciales aditivas o adversas inesperadas, al igual que la posible interferencia entre antígenos y el impacto negativo que pueden tener los demás componentes, pero sin evaluar de ninguna manera las posibles interacciones entre antígenos que no hacen parte de la misma vacuna y que son administrados concomitantemente al paciente”. 2
- El recurrente argumenta con relación a D1 que en la composición revelada por dicho documento contienen un antígeno de hepatitis B el cual no está soportado en fosfato de aluminio, como si ocurre en una de las composiciones de la vacuna reclamadas por la solicitud denegada, y dicha vacuna de D1 presenta una respuesta inmunológica satisfactoria para todos los antígenos allí contenidos. En vista de estas revelaciones, la persona versada en la materia no podría suponer que existe una posible interferencia con otros antígenos suministrados en otra composición de vacuna, ni la utilidad de presentar dicho antígeno de hepatitis B soportado en fosfato de aluminio, toda vez que D1 no se ocupa de ninguna manera en evaluar este tipo de interferencia. 2
- Sobre D3 argumenta el recurrente que “no se refiere de ninguna manera a la posibilidad de que exista una interferencia inter-vacunas, sino que sugiere el uso de fosfato de aluminio para tener una composición multivalente que incluya un antígeno de hepatitis B. 2
- Señala después que “a la luz de estas revelaciones la persona versada en la materia se refiere al documento D1, se encontraría con una contradicción: mientras que en D1 se indica que la composición tal como es allí revelada (sin estar el antígeno de superficies de hepatitis B soportado) es estable y elicitaba una adecuada respuesta inmunológica, D3 señala que puede existir interferencia entre los antígenos de la composición y por lo tanto emplea fosfato de aluminio para soportar el antígeno de hepatitis B”. 2
- El recurrente argumenta sobre D2, que “aún cuando dicha persona versada en la materia se planteara el problema de la interferencia de antígenos intercomposiciones, por ejemplo cuando el antígeno de hepatitis B hace parte 2

de una composición multivalente, las enseñanzas de D2 no lo conducirían de ninguna manera a deducir las condiciones particulares que dicha composición debería tener para elicitación una respuesta inmunológica satisfactoria".

- El recurrente argumenta sobre la combinación entre D1 y D2, que ni D1 no emplea el tipo de soporte de fosfato de aluminio para el antígeno de superficie de hepatitis B y que D2 no evalúa la posible interferencia con este antígeno haciendo parte de una composición multivalente.

RESPUESTA TÉCNICA

Con relación a la coadministración de las vacunas de la solicitud denegada y los documentos empleados como anterioridad, es de anotar que el argumento del recurrente esta basado en un método de tratamiento y no las características técnicas de la composición.

Con relación a lo argumentado sobre la pertinencia de D1, es evidente que la combinación de la solicitud denegada no posee efecto sorprendente toda vez que la combinación de D1 es satisfactoria, incluso sin presentar el antígeno de la hepatitis B soportado en fosfato de aluminio. Según lo anterior, el argumento del recurrente no puede ser valido debido a que tampoco se ha demostrado en la solicitud el efecto del soporte de fosfato de aluminio sobre la composición específica.

Con relación a los argumentos presentados sobre D3 cabe anotar que el recurrente menciona una contradicción, y se contradice él mismo en sus argumentos, dado que menciona que en D3 no se refiere a la posibilidad que exista una interferencia inter-vacunas, y en el siguiente párrafo dice que D3 señala que puede existir interferencia. Sin embargo, como ya se ha expresado, es evidente que estos argumentos no tienen validez sobre la pertinencia de los documentos ya que su objeto implica un método de tratamiento.

Con relación a la pertinencia de D2, su importancia se encuentra definida por los otros documentos, basta con observar el concepto de negación en el cual se señala que D2 no se ha tomado sólo para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud denegada, sino en conjunto con D1 o D3.

Sobre la combinación de los documentos D1 y D2 se ha discutido anteriormente e incluso en los conceptos de negación, en donde se indica que la presentación del antígeno de hepatitis B se encuentra en dicho producto comercial Infanrix (GlaxoSmithkline) de esa misma forma, y que según lo descrito en la solicitud no existe razones para argumentar que es esta característica es la que produce el efecto técnico alcanzado. Así que la validez de dichos argumentos no puede ser aceptada.

Sobre el numeral 6 "Dado que la combinación de los documentos citados no produce de forma evidente la invención denegada, esta se ajusta totalmente a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000".

RESPUESTA TÉCNICA

Con relación a este aparte, es necesario tener en cuenta que la adición de un soporte de aluminio sobre la mayor estabilidad e inmunogenicidad del antígeno de la hepatitis B había sido divulgado en D3, y ni en la solicitud ni en dicho documento, es evidente que sea una característica sorprendente sobre la interferencia de las vacunas evaluadas. Así entonces, la combinación de los documentos D1 y D2 o D2 y D3 daría al experto en la materia la indicación precisa de cómo aplicar e incluir este tipo de vacunas combinadas con antígeno de

hepatitis B con o sin soporte de fosfato de aluminio, característica conocida en el estado de la técnica desde casi una década atrás, tal como lo demuestra la fecha de publicación del documento D3 (1993).

4. Conclusión

Con los argumentos anteriores y en vista de la información que había sido suministrada por D1, D2 y D3, se recomienda ratificar la Resolución 54196 del 30 de septiembre de 2010, en particular el artículo primero de la misma que **Niega** el privilegio de patente sobre las reivindicaciones 1 a 15 (folios 163 - 169) de la solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO No. 630	DIRECTOR NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202089
------------------------------------	---------------------------------------	---