

RAD: 13-4048- -4	FECHA: 2014-09-24 10:00:41
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 12
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Asunto:	Radicación:	13-4048- -4
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	12327
	Folios:	12

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/043921				
Fecha de Presentación Internacional	13/07/2011				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

Descripción:	13-004048-00000-0000	10-enero-2013
Reivindicaciones:	13-004048-00000-0000	10-enero-2013
Prioridad:	US 61/363.650	13-julio-2010

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En la presente solicitud se estudiarán las 31 reivindicaciones del radicado 13-004048-00000-0000.

Título de la solicitud: "Método para evaluar el riesgo de nacimientos múltiples en

tratamientos de infertilidad”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar métodos útiles para evaluar el riesgo de nacimientos múltiples en un ser humano femenino que se somete a tratamientos de infertilidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método que comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino, donde los datos se seleccionan del grupo edad del paciente, etnicidad, historial reproductivo y médico, entre otros.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): G01N 33/48

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (a) – (d), Art 15 D 486 literales (a) y (e))

El objeto de la reivindicación 1 a 30 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que la reivindicación 1 reclama: *“un método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad”*, donde dicho método no define si es in vivo o in vitro. Se recuerda a la solicitante que los métodos elegibles para examen de patentabilidad y que involucran materia biológica corresponden a todos aquellos procedimientos *in vitro* mediante los cuales se produce, transforme o aplique material biológico y que sean susceptibles de aplicación industrial.

Sin embargo, debido a la falta de claridad de la reivindicación independiente 1 (como se señala en el ítem 5 del presente Oficio), este Despacho procede a realizar el análisis de patentabilidad sobre la materia elegible para estudio dentro del capítulo reivindicatorio, es decir, lo que corresponde a las técnicas de la biotecnología aplicadas en el marco del método in vitro.

Por su parte, el objeto de la reivindicaciones 14 y 15 no se considera una invención de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486 literales (a) y (e) debido a que reivindican el uso de un software que es considerado un programa de computación y el uso de un algoritmo que es considerado un método matemático.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El método de las reivindicaciones 1 a 12 no es claro porque no proporciona las etapas y condiciones biológicas que caracterizan el método, se limita a proporcionar una lista de los datos que se pretenden analizar con el método, pero no proporciona los pasos secuenciales que la persona normalmente versada en la materia debe realizar para poder predecir la posibilidad de nacimientos múltiples a partir de los datos del paciente, la descripción se limita a proporcionar listas de datos del paciente que resultan relevantes para el análisis matemático pero no demuestra que la solicitante haya aplicado un método biológico explícito elegible para examen que permita predecir con éxito la probabilidad de embarazos múltiples.

Asimismo, se evidencia que la reivindicación independiente no cumple con la estructura básica de *Preámbulo – enlazante – parte característica* porque incluye más de un enlazante: *“caracterizado porque comprende”* y *“que consiste de”*, se recuerda a la solicitante que la parte característica constituye el eje de la invención, es decir, lo que la invención aporta como novedoso e inventivo al estado de la técnica y en el presente caso no resulta claro para el lector cuál es el aporte al estado de la técnica, si corresponde al método analítico de predicción o bien a la selección de los datos que se analizarán como consecuencia de haber realizado todo el análisis del historial reproductivo del paciente.

Por otra parte, el método de las reivindicaciones 13 a 31 no es claro porque se limita a indicar que el análisis de predicción de nacimiento múltiple se puede realizar mediante distintos métodos matemáticos, pero no proporciona la secuencia de pasos específica que permita a la persona normalmente versada en la materia efectivamente predecir la posibilidad de nacimientos múltiples a partir de la aplicación de técnicas concretas de la biotecnología clínica.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque la información que contiene no permite que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención. La descripción no proporciona los pasos secuenciales que la persona normalmente versada en la materia debe realizar para poder predecir la posibilidad de nacimientos múltiples a partir de los datos del paciente, la descripción se limita a proporcionar listas de datos del paciente que resultan relevantes para el análisis matemático pero no demuestra que la solicitante haya aplicado un método biológico explícito elegible para examen que permita predecir con éxito la probabilidad de embarazos múltiples.

Se recuerda a la solicitante que los métodos elegibles para examen de patentabilidad y que involucren materia biológica corresponden a todos aquellos procedimientos *in vitro* mediante los cuales se produce, transforme o aplique material biológico y que sean susceptibles de aplicación industrial. Sin embargo, bajo la Decisión 486 no son patentables los procesos biológicos naturales (art. 15 lit. b)) y los métodos terapéuticos para el tratamiento humano (art. 20 lit. d)) y en el presente caso no existe una divulgación suficientemente clara y completa que permita comprender la secuencia lógica de etapas del procedimiento biológico *in vitro* llevado a cabo para la toma de muestras embrionarias, la caracterización del medio de cultivo y la caracterización de las técnicas de la biotecnología aplicadas para realizar el análisis genómico, así como de los pasos que involucra dicho análisis y que determinan la condición de ser aplicable industrialmente. La solicitud se limita a describir un grupo de ensayos para referirse al análisis genómico como es el caso de:

Hibridación fluorescente
Hibridación genómica
Reacción en cadena de la polimerasa
Arreglos de nucleótidos
Arreglos de anticuerpos
Inmunoprecipitación de cromatina, entre otros

y a indicar una serie de datos requeridos para aplicar un análisis estadístico pero no indica la manera como se lleva a cabo el procedimiento, por lo que este despacho considera que la descripción no divulga la invención de manera tal que se pueda comprender la solución aportada por la invención y la mejor manera conocida por la solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 13 de julio de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US2007162992	Metabolomic determination in assisted reproductive technology	12/Julio/2007
D2	Fertility and sterility vol. 78, no. 3,	Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization	Septiembre/2002
D3	US 2010036192	"Methods and systems for assessment of clinical infertility"	11/Febrero/2010

El documento D1¹ divulga un método que comprende analizar datos para predecir nacimientos múltiples en un paciente humano bajo un tratamiento de infertilidad (Párr. [0007]; [0013]-[0015]; [0090]-[0095]; [0105]), donde el método comprende el análisis de datos seleccionados de del grupo que consiste en la edad del paciente (Párr. [0092]), el origen étnico del paciente, la historia médica y reproductiva de la paciente (Párr. [0091]), la edad de la pareja masculina de la paciente, el origen étnico de la pareja masculina de la paciente, la historia médica y reproductiva de la pareja masculina de la paciente, la respuesta del paciente a agentes de control hormonales, número de ovocitos obtenidos de la paciente (reivindicación 17), el número de embriones obtenidos de la paciente (Párr. [0033]), la calidad del ovocito (Párr. [0058]; [0078]), la calidad del huevo, la calidad del espermatozoides (Párr. [0059]; [0078]), la calidad de la fertilización (Párr. [0096]), la calidad del embrión (Párr. [0057]; [0078]), los parámetros de desarrollo de embriones (Párr. [0097]), protocolos de laboratorio de embriología (Párr. [0010] - [0011]; [0018]; [0042]), los protocolos de tratamiento de la infertilidad, y combinaciones de los mismos (Párr. [0078]).

El documento D2² divulga método para predecir nacimientos múltiples en un paciente humano bajo un tratamiento de infertilidad donde los datos analizados para realizar dicha predicción se seleccionan del grupo que comprende la edad del paciente, la etnia del paciente, la historia médica y reproductiva del paciente (Pág. 541 Párr. 3 Col. Izquierda), la edad de la pareja masculina de la paciente, el origen étnico de la pareja masculina de la paciente, la historia clínica y reproductiva de la pareja masculina de la paciente (Pág. 541 Párr. 2 Col. Derecha), la respuesta del paciente a los agentes de control hormonal (Pág. 541 Párr. 2 Col. Izquierda) que se seleccionan del grupo que consiste de las hormonas sexuales y el embarazo, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, y gonadotropinas (Pág. 540, Párr. 2 y 3), el número de ovocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, la calidad de los ovocitos, la calidad del huevo, la calidad del espermatozoides, la calidad de la fertilización, la calidad del embrión, parámetros de desarrollo de embriones, los protocolos de laboratorio de embriología, los protocolos de tratamiento de la infertilidad seleccionados del grupo que consiste en FIV, ICSI, y combinaciones de los mismos (Pág. 540, Párr.1).

El documento D3³ divulga un método basado en computador para facilitar la evaluación clínica de infertilidad donde se evalúa un paciente apto para un tratamiento *in vitro* de fertilidad, donde el método implica el análisis de datos seleccionados del grupo que consiste de la edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente (Párr. [0065]), la edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente (Párr. [0065]), la respuesta del paciente a agentes de control hormonal, numero de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo (Párr. [0011, 0065 y 0077]), los niveles hormonales y otros relacionados con el proceso de inseminación in vitro (Párr.[0110]; Reivs. 8, 37 y 70). Por otra parte, el documento D3 da a conocer modelos de predicción utilizando datos de gonadotropina y estradiol (Párr. [29]), utilización de datos del embrión como morfología, número de embriones y estado de desarrollo del embrión (Párr. [61]).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad, en donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de la edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente, la edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina*

1URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

CC=US&NR=2007162992A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070712&DB=EPODOC&locale=en_EP

2URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215330>

3URL:[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=US20100036192&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

compact=false&PN=US20100036192&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC

del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente, la respuesta del paciente a agentes de control hormonal, número de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo, calidad del esperma, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos.”

Frente al documento D1:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad, en donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de:	Un método que comprende analizar datos para predecir nacimientos múltiples en un paciente humano bajo un tratamiento de infertilidad (Párr. [0007]; [0013]-[0015]; [0090]-[0095]; [0105]) donde los datos seleccionados del grupo que consiste
La edad del paciente	En la edad del paciente (Párr. [0092]),
La etnicidad del paciente	El origen étnico del paciente (Párr. [0091])
El historial reproductivo y médico del paciente	La historia médica y reproductiva de la paciente (Párr. [0091]) seleccionado del grupo que consiste de la historia del embarazo de la paciente (Párr. [0091]), la historia de la infertilidad del paciente (Párr. [0091]), los diagnósticos clínicos relativos a la infertilidad del paciente, las pruebas de laboratorio (Párr. [0021]), pruebas de diagnóstico o pronóstico (Párr. [0081]), y combinaciones de los mismos.
La edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente	La edad de la pareja masculina de la paciente, el origen étnico de la pareja masculina de la paciente, la historia médica y reproductiva de la pareja masculina de la paciente (Párr. [0027 y 0059]) así como la historia reproductiva de la pareja masculina del paciente que comprende el análisis de los espermatozoides (Párr. [0005]; [0027]; [0039]; [0059]; [0078]).
La respuesta del paciente a agentes de control hormonal	La respuesta del paciente a agentes de control hormonales Párr. [0056] donde los agentes de control hormonales se seleccionan del grupo que consiste en hormonas sexuales y embarazo (Párr. [0007]), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, y gonadotropinas.
Número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo, calidad del esperma, calidad de fertilización	Número de ovocitos obtenidos de la paciente (reivindicación 17), la calidad del ovocito (Párr. [0058]; [0078]), la calidad del huevo (Párr. [0059]; [0078]) y la calidad de la fertilización (Párr. [0096])
Calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología,	La calidad del embrión (Párr. [0057]; [0078]), el número de embriones obtenidos de la paciente (Párr. [0033-0035]), los parámetros de desarrollo de embriones (Párr. [0097]) donde los parámetros de desarrollo de embriones se seleccionan del grupo que consiste de la morfología, el número de células (Párr. [0033]), etapa de desarrollo, el grado de desarrollo (Párr. [0096]), los marcadores moleculares del desarrollo (Párr. [0104]), y combinaciones de los mismos protocolos de laboratorio de embriología (Párr. [0010] - [0011]; [0018]; [0042]),
Protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos	Los protocolos de tratamiento de la infertilidad y combinaciones de los mismos (Párr. [0078]) donde el tratamiento de la infertilidad se selecciona del grupo que consiste en fertilización in vitro (FIV) (Párr. [0005] - [0007]; [0015]; [0019]), inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), y combinaciones de los mismos. Donde los datos se obtienen de una sola o de múltiples clínicas (Párr. [0014]; [0082], [0102])

Las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un método que comprende analizar datos para predecir nacimientos múltiples en un paciente humano bajo un tratamiento de infertilidad (Párr. [0007]; [0013]-[0015]; [0090]-[0095]; [0105]) donde los datos seleccionados del grupo que consiste en la edad del paciente (Párr. [0092]), el origen étnico del paciente, la historia médica y reproductiva de la paciente (Párr. [0091]), la edad de la pareja masculina de la paciente, el origen étnico de la pareja masculina de la paciente, la historia médica y reproductiva de la pareja masculina de la paciente, la respuesta del paciente a agentes de control hormonales, número de ovocitos obtenidos de la paciente (reivindicación 17), el número de embriones obtenidos de la paciente (Párr. [0033]), la calidad del ovocito (Párr. [0058]; [0078]), la calidad del huevo, la calidad del esperma (Párr. [0059]; [0078]), la calidad de la fertilización (Párr. [0096]), la calidad del embrión (Párr. [0057]; [0078]), los parámetros de desarrollo de embriones (Párr. [0097]), protocolos de laboratorio de embriología (Párr. [0010] - [0011]; [0018]; [0042]), los protocolos de tratamiento de la infertilidad, y combinaciones de los mismos (Párr. [0078]).

Adicionalmente, el documento D1 describe que el análisis de datos predicción de parto múltiple se lleva a cabo por técnicas seleccionadas del grupo que consiste de regresión logística (Párr. [0115]; [0124]), análisis de árbol de regresión, análisis de árbol impulsado, y de aprendizaje automático. Da a conocer que los datos se introducen en una aplicación de software que aloja al menos un algoritmo (Párr. [0122] - [0125]), de manera que al menos un algoritmo se selecciona del grupo que consiste de regresión logística (Párr. [0115]; [0124]; [0127]), análisis de árbol de regresión, impulsado análisis de árbol, la máquina de aprendizaje. Así mismo, describe que los datos introducidos en el algoritmo son los datos relativos a uno o más embriones de la paciente humano hembra (Párr. [0094] - [0095]).

En cuanto a los datos introducidos en el algoritmo, el documento D1 divulga que se seleccionan del grupo que consiste en:

- i) la información obtenida de los medios de cultivo de uno o más embriones (Párr. [0113]) que es seleccionada del grupo que consiste de metabolitos (Párr. [0131]), proteínas secretadas (Párr. [0104]), los péptidos secretados (Párr. [0088]), lípidos (Párr. [0084]), hidratos de carbono, radicales de oxígeno (Párr. [0084] - [0085]), la composición del gas (Párr. [0046]), el ADN libre de células, el ARN libre de células en el medio de cultivo, y combinaciones de los mismos.
- ii) la información de viabilidad se obtiene a partir de la imagen digital no invasiva de uno o más embriones que es seleccionada del grupo que consiste de la tasa de división celular, las mediciones morfológicas de estructuras subcelulares, las mediciones morfológicas de células de embrión en relación con unos a otros (Párr. [0094]), la posición de las células de embrión de uno respecto al otro, la dirección de la división celular con respecto a la posición de las células en división, la dirección de la división de células de embrión relativa a la posición población de células, la densidad de las estructuras sub-celulares, la distribución espacial de sub-celular estructuras dentro de una célula, la distribución espacial de las estructuras subcelulares relación con la población de células, y combinaciones de los mismos.
- iii) la información obtenida a partir de una célula de biopsia embrión o fragmento celular seleccionado del grupo que consiste de un cuerpo polar, un blastómero (Párr. [0096]; [0113]), una célula degradado, un embrión con mala calificación ([0096]).
- iv) análisis de expresión génica de uno o más embriones que se selecciona del análisis cromosómico secuenciación de todo el genoma, la secuenciación del genoma parcial, el análisis del transcriptoma (Párr. [0014]), el análisis de la variación del número de copia, y el polimorfismo de nucleótido único (SNP) análisis.
- v) el análisis de la genómica de uno o más embriones (Párr. [0101]) que se lleva a cabo con un ensayo seleccionado del grupo que consiste en hibridación in situ fluorescente (FISH), hibridación genómica comparativa (CGH) (Párr. [0093]), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), semi en tiempo real -cuantitativo

PCR, PCR multiplex, oligonucleótidos o nucleótidos matrices (Párr. [0055] - [0056]; [0082]; [0088]), arrays de anticuerpos (Párr. [0055] - [0056]; [0082]; [0088]), y la inmunoprecipitación de la cromatina.

vi) el análisis del sitio de metilación de uno o más embriones.

En lo referente a la aplicación de software el documento D1 da a conocer que está integrada en una plataforma seleccionada del grupo que consiste en un equipo de escritorio (Párr. [0067]), un ordenador portátil, una red, una aplicación de *software-as-a-service* basado en la web (Párr. [0123]), un servidor de la nube, un servidor que comparte el edificio, un servidor local, un medio de almacenamiento (Párr. [0045]), un dispositivo móvil, una aplicación de teléfono inteligente, un dispositivo portátil utilizado en el ámbito clínico, un médico electrónico registro, y un dispositivo médico (Párr. [0081]; [0091]).

Por otra parte, el dispositivo médico útil en la invención descrita por el documento D1 se selecciona del grupo que consiste en una máquina de ultrasonido, un microscopio, equipo de control de calidad, y equipos de diagnóstico (Párr. [0081]; [0091]).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 31 no mencionan alguna característica que haga nuevo el método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Frente al documento D2

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad	Método que comprende el análisis de datos para predecir un evento de parto múltiple en un paciente humano femenino sometido a un tratamiento para la infertilidad (Pág. 540, Pág. 541 Párr. 1 Col. Derecha)
En donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de la edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente, la edad de la pareja masculina del paciente	En el que los datos se seleccionan de entre el grupo que consiste de la edad del paciente, la etnia del paciente, la historia médica y reproductiva del paciente (Pág. 541 Párr 3 Col. Izquierda)
La etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente	La edad de la pareja masculina de la paciente, el origen étnico de la pareja masculina de la paciente, la historia clínica y reproductiva de la pareja masculina de la paciente (Pág. 541 Párr. 2 Col. Derecha)
La respuesta del paciente a agentes de control hormonal	La respuesta del paciente a los agentes de control hormonal (Pág. 541 Párr. 2 Col. Izquierda)
Numero de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito	El número de ovocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, la calidad de los ovocitos (Pág. 540)
Calidad del ovulo calidad del esperma, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos	La calidad del huevo, la calidad del esperma, la calidad de la fertilización, la calidad del embrión, parámetros de desarrollo de embriones, los protocolos de laboratorio de embriología, los protocolos de tratamiento de la infertilidad, y combinaciones de los mismos (Pág. 540-542)

El documento D2 describe un método que comprende el análisis de datos para predecir un evento de parto múltiple en un paciente humano femenino sometido a un tratamiento para la infertilidad (Pág. 540, Pág. 541 Párr. 1 Col. Derecha), en el que los datos se seleccionan de entre el grupo que consiste de la edad del paciente, la etnia del paciente, la historia médica y reproductiva del paciente (Pág. 541 Párr. 3 Col. Izquierda), la edad de la pareja masculina de la paciente, el origen étnico de la pareja masculina de la paciente, la historia clínica y reproductiva de la pareja masculina de la paciente(Pág. 541 Párr. 2 Col. Derecha), la respuesta del paciente a los agentes de control hormonal (Pág. 541 Párr. 2 Col. Izquierda) que se seleccionan del grupo que consiste de las hormonas sexuales y el embarazo, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, y gonadotropinas (Pág. 540, Párr. 2 y 3), el número de ovocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, la calidad de los

ovocitos, la calidad del huevo, la calidad del espermatozoide, la calidad de la fertilización, la calidad del embrión, parámetros de desarrollo de embriones, los protocolos de laboratorio de embriología, los protocolos de tratamiento de la infertilidad seleccionados del grupo que consiste en FIV, ICSI, y combinaciones de los mismos (Pág. 540, Párr.1). Adicionalmente señala que los datos se obtienen a partir de una sola clínica (Pág. 540, último párr.).

En lo referente al tratamiento de los datos, el documento D2 divulga que dichos datos se introducen en una aplicación de software que aloja al menos un algoritmo, en el que la aplicación de software se ejecuta en tiempo real o en lotes (Pág. 541, párr. 6 y 8; Pág. 542, párr. 1). El documento D2 describe que el algoritmo es seleccionado del grupo que consiste de regresión logística, análisis de árbol de regresión, impulsado análisis de árbol, y la máquina de aprendizaje (Pág. 541, sexto y octavo párr. Fig. 1, Pág. 541, sexto y octavo párr. Fig. 1), y en donde dicha aplicación de software está integrado en una plataforma seleccionada del grupo que consiste en un ordenador de sobremesa, un ordenador portátil, una red, una aplicación de software-como servicio basado en la web, un servidor de la nube, un servidor local, un medio de almacenamiento, un dispositivo móvil, una aplicación de teléfono inteligente, un dispositivo portátil utilizado en el ámbito clínico, un registro médico electrónico, y un dispositivo médico (Pág. 541, párr. 5 y 6, Fig 1).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 31 no mencionan alguna característica que haga nuevo el método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Frente al documento D3

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3
Método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad, en donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de:	Identificación de una alta probabilidad de gestaciones múltiples (Párr. [0077 y 0078]).
La edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente	La edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente (Párr. [0065])
La edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente	La edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente (Párr. [0065])
La respuesta del paciente a agentes de control hormonal, número de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo	La respuesta del paciente a agentes de control hormonal, número de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo (Párr. [0011, 0065 y 0077])
Calidad del espermatozoide, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos	Los niveles hormonales y otros relacionados con el proceso de inseminación <i>in vitro</i> (Párr. [0110]; Reivs. 8, 37 y 70).

Las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual enseña un método que comprende la identificación de una alta probabilidad de gestaciones múltiples (Párr. [0077] y [0078]) en donde los datos utilizados para realizar la predicción se seleccionan del grupo que consiste de la edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente (Párr. [0065]), la edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente (Párr. [0065]), la respuesta del paciente a agentes de control hormonal, número de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo (Párr. [0011, 0065 y 0077]), los niveles hormonales y otros relacionados con el proceso de

inseminación in vitro (Párr.[0110]; Reivs. 8, 37 y 70). Por otra parte, el documento D3 da a conocer modelos de predicción utilizando datos de gonadotropina y estradiol (Párr. [29]), utilización de datos del embrión como morfología, número de embriones y estado de desarrollo del embrión (Párr. [61]).

El documento D3 da a conocer un análisis que utiliza técnicas de regresión logística, regresión de árbol, “*gradient boosting machine*” (las técnica de gradient boosting es una técnica de aprendizaje predictivo (aprendizaje de máquina) que involucra procesos de “Tree boosting” (Arbol reforzado)⁴) (Párr. 168; Reivs. 27, 55 y 89) y/o árbol reforzado (Pág. 13, Párr. 158; Pág. 34, Párr. 208) que se implementa en forma de software (Párr. 120), con un computador (Párr. 100), servidor y bases de datos entre otros (Párr. 126).

El documento D3 da a conocer el análisis de muestras de embriones utilizando tomadas con microscopios (Pág. 16, Párr. 173).

Las reivindicaciones dependientes 2, 13 a 15 y 26 a 31 no mencionan alguna característica que haga nuevo el método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 24 consiste en “*El método de conformidad con la reivindicación 14...*” (Pág. 40 del radicado N° 13-004048-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

R*	Características esenciales	D3
1	Método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad, en donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de:	Identificación de una alta probabilidad de gestaciones múltiple (Párr. [0077 y 0078]).
	La edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente	La edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente (Párr. [0065])
	La edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente	La edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente (Párr. [0065])
	La respuesta del paciente a agentes de control hormonal, numero de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo	La respuesta del paciente a agentes de control hormonal, numero de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo (Párr. [0011, 0065 y 0077])
	Calidad del esperma, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos	Los niveles hormonales y otros relacionados con el proceso de inseminación <i>in vitro</i> (Párr. [0110]; Reivindicaciones. 8, 37 y 70).
14	Los datos se ingresan en una aplicación de software que alberga al menos un algoritmo.	Implementación en forma de software (Párr. [120]).
24	Porque la aplicación del software se corre en tiempo real.	No menciona.

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 24 porque divulga un método basado en computador para facilitar la

4 <http://statweb.stanford.edu/~jhf/ftp/trebst.pdf>

evaluación clínica de infertilidad donde se evalúa un paciente para un tratamiento in vitro de fertilidad (Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 24 y el procedimiento de D3 consiste en que la aplicación del software se corre en tiempo real.

El efecto que logra el incluir que la aplicación del software se corre en tiempo real es que permite obtener resultados inmediatamente cuando se tienen restricciones de tiempo limitado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el método conocido en D1 para obtener resultados inmediatamente cuando se tienen restricciones de tiempo limitado?”.

Sin embargo, el correr una aplicación en tiempo real ya es conocido por la persona del oficio medianamente versada en la materia. La persona del oficio medianamente versada en la materia conoce el procesamiento en tiempo real que permiten el cumplimiento de restricciones de tiempo limitado para obtener resultados perceptiblemente inmediatos ^{5 6 7 8}.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el correr una aplicación en tiempo real en el método divulgado en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 24 de la solicitud, por lo cual, la materia definida en la reivindicación 24 se considera obvia.

La reivindicación 25 consiste en “El método de conformidad con la reivindicación 14...” (Pág. 40 del radicado N° 13-004048-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

R*	Características esenciales	D3
1	Método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad, en donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de:	Identificación de una alta probabilidad de gestaciones múltiple (Párr. [0077 y 0078]).
	La edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente	La edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente (Párr. [0065])
	La edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente	La edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente (Párr. [0065])
	La respuesta del paciente a agentes de control hormonal, numero de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo	La respuesta del paciente a agentes de control hormonal, numero de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del ovulo (Párr. [0011, 0065 y 0077])
	Calidad del esperma, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos	Los niveles hormonales y otros relacionados con el proceso de inseminación <i>in vitro</i> (Párr. [0110]; Reivindicaciones. 8, 37 y 70).
14	Los datos se ingresan en una aplicación de software que alberga al menos un algoritmo.	Implementación en forma de software (Párr. [120]).
25	La aplicación del software se corre en lotes.	No menciona.

5 <http://books.regehr.org/reviews/realtimesystemsandssoftware.html>

6 <https://webhome.csc.uvic.ca/~mcheng/460/summer.2013/handouts/notes/book.pdf>

7 http://www.lindentreeuk.co.uk/software_engineering_for_real-time_systems.html.html

8 <http://books.google.com.co/books?>

id=1RpwAAQAQBAJ&pg=PP14&lpg=PP14&dq=real+time+processing+book&source=bl&ots=ynXYbWd1qW&sig=Q8EAsiDr7a15SdPUAJbBfU5BWRg&hl=es&sa=X&ei=sl8cVLQqFfX_sATAlIKQCQ&ved=0CGgQ6AEwBw#v=onepage&q=real%20time%20processing%20book&f=false

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 25 porque divulga un método basado en computador para facilitar la evaluación clínica de infertilidad donde se evalúa un paciente para un tratamiento in vitro de fertilidad (Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 25 y el procedimiento divulgado por el documento D3 consiste en que la aplicación del software se corre en lotes.

El efecto que logra el incluir que la aplicación del software se corra en lotes consiste en que permite procesar todos los datos en una sola ejecución.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el método conocido en el documento D1 para obtener resultados en una sola ejecución del programa?”.

Sin embargo, el correr una aplicación en lotes ya es conocido por la persona del oficio medianamente versada en la materia. La persona del oficio medianamente versada en la materia conoce el procesamiento por lotes donde es posible ejecutar en una sola ejecución programas para obtener resultados de forma más rápida y barata ^{9 10}, más particularmente la persona del oficio medianamente versada en la materia conoce el procesamiento por lotes de los datos obtenidos por el GE Healthcare IN Cell 1000 el cual es un elemento de toma de imágenes digitales de células con microscopio para su análisis^{11 12}.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el correr una aplicación en lotes, en el método divulgado en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 25 de la solicitud, por lo cual, la materia definida en la reivindicación 25 se considera obvia.

Aplicación industrial (Art 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 30 se refieren a un método para predecir un evento de parto múltiple en un paciente que comprende la aplicación de fórmulas matemáticas y software para realizar el análisis de una serie de datos del paciente a nivel clínico, tal y como se presenta dicho método no cumple la condición de ser susceptible de aplicación industrial. Al respecto es importante recordar que los métodos para obtener información del cuerpo humano (datos, parámetros físicos, imágenes ... del paciente), son elegibles para examen de patentabilidad solo si pueden ser llevados a cabo sin la intervención de un médico y sólo por una persona técnica como consecuencia de la aplicación de técnicas analíticas in vitro. Si estos métodos incluyen un último paso indicando (implícita o explícitamente) que el paciente necesita un tratamiento específico, el método no es patentable debido a que se enmarca dentro de la excepción a la patentabilidad prevista en el art. 20 lit. d) y además no cumple con la condición de ser aplicable industrialmente por cuanto todo su desarrollo se lleva a cabo a nivel clínico. Por lo anterior, se invita a la solicitante a presentar las modificaciones necesarias que evidencien la aplicación industrial del método en cuestión.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2007/0162992	1 a 31	Novedad
D2	Fertility and sterility vol. 78, no. 3,	1 a 31	Novedad
D3	US 2010/036192	2, 13 a 15 y 26 a 31	Novedad

9 <http://books.google.com.co/books?id=6PUH68h45BsC&pg=PA271&dq=%22batch+processing%22+computing&hl=es&sa=X&ei=J7AcVNL7EbHgsAS87YDQCQ&ved=0CD0Q6AEwBQ#v=onepage&q=%22batch%20processing%22%20computing&f=false>
10 http://books.google.com.co/books?id=ni2ZntOYbi8C&pg=PA49&dq=%22batch+processing%22+computing&hl=es&sa=X&ei=H7EcVNn8AvaUsQSp_ILICA&ved=0CCIQ6AEwAQ#v=onepage&q=%22batch%20processing%22%20computing&f=false
11 http://www.paa.co.uk/ftp/labauto/documentation/LATN110_Batch_processing_on_IN_Cell_1000.pdf
12 https://www.gelifsciences.com/gehcls_images/GELS/Related%20Content/Files/1314742967685/litdoc28402704_20110831020220.pdf

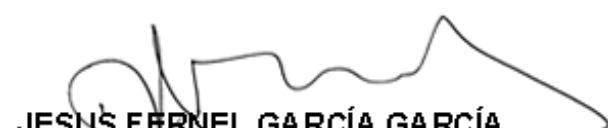
		24 y 25	Nivel Inventivo
--	--	---------	-----------------

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-09-30

Elaboró: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Francisco Javier Gonzalez Paez
Revisó: Rosa Patricia Tellez Chavarro

Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization

János Urbancsek, M.D., Ph.D., Erik Hauzman, M.D., Péter Fedorcsák, M.D.,
Amrita Halmos, M.D., Nóra Dévényi, Ph.D., and Zoltán Papp, M.D., D.Sc.

First Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary

Objective: To predict pregnancy outcome and multiple gestation using a common parameter by which hCG values are made comparable independently of the day of blood sampling.

Design: Retrospective study.

Setting: University-based IVF program.

Patients: One hundred twenty IVF pregnancies conceived between November, 1995 and August, 1999.

Interventions: None.

Main Outcome Measures: Early pregnancy loss (preclinical and first trimester abortions, ectopic pregnancies) or ongoing pregnancies (singleton and multiple deliveries, second trimester abortions). Day 11 hCG levels were calculated assuming an exponential increase of hCG values in early pregnancy. Receiver-operating characteristic analysis was used to determine cut-off levels with the best sensitivity and specificity for the prediction of pregnancy outcome.

Results: Serum hCG levels in the group of early pregnancy loss were significantly lower than in ongoing pregnancies. A cut-off level of 50 IU/L predicts pregnancy outcome with a sensitivity of 75% and a specificity of 81%, while an hCG value >135 IU/L predicts a multiple ongoing pregnancy with a sensitivity of 80% and a specificity of 88%.

Conclusion: After IVF, early pregnancy loss or multiple gestation may be predicted with high sensitivity and specificity by using cut-off values of serum hCG derived from two measurements independently of the day of blood sampling. (Fertil Steril® 2002;78:540–2. ©2002 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key words: In vitro fertilization, hCG, pregnancy outcome, multiple pregnancy

Received August 28, 2001;
revised and accepted
February 21, 2002.

Presented in part at the
16th Annual Meeting of the
European Society of
Human Reproduction and
Embryology, Bologna, Italy,
June 25–28, 2000.

Reprint requests: János
Urbancsek, M.D., Ph.D.,
First Department of
Obstetrics and
Gynecology, Semmelweis
University, Faculty of
Medicine, Baross u. 27,
H-1088 Budapest, Hungary
(FAX: 36-1-2660115; E-
mail: urbjan@noi1.sote.hu).

0015-0282/02/\$22.00
PII S0015-0282(02)03278-8

Patients undergoing IVF are at increased risk for an adverse outcome of pregnancy compared with women who conceive naturally (1). Patients who know that their prognosis is favorable have less anxiety. In addition, closer follow-up of multiple gestations that is started as early as possible is beneficial.

Several approaches using endocrinologic markers, such as serum progesterone, E₂, inhibins, and pregnancy-specific β 1-glycoprotein, have been examined in an attempt to predict pregnancy outcome (2, 3), but the clinical role of these measurements is not yet fully established. Recently, single hCG measurements were proposed to predict pregnancy outcome (4, 5). However, no study has established

a single common variable that can be used as a cut-off value independent of the day of serum sample collection.

We sought a cut-off value for a common variable derived from two consecutive hCG measurements that could reliably predict early pregnancy loss independent of the specific day of serum sample collection. We also sought to determine whether multiple gestations could be predicted by using the same method.

We reviewed the records of all patients who conceived after IVF or ICSI and ET between November 1995 and August 1999 at our unit. In all cases, oocyte pick-up was performed after stimulation with GnRH agonist plus go-

nadotropin according to the long protocol. A maximum of four embryos per cycle were replaced 2 or 3 days after oocyte aspiration.

Of 137 cycles resulting in pregnancy, 17 were excluded from further analysis because hCG was given for luteal phase support. In the resulting group of 120 cycles, only micronized progesterone (200 mg given intravaginally three times daily) was given for luteal phase support. The study was approved by the institutional review board of the First Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University Faculty of Medicine, Budapest, Hungary.

Pregnancy was detected by two measurements of serum hCG from venous blood samples obtained 8 to 16 days after ET, with a difference of two days. Between November 1995 and May 1998, serum hCG concentrations were measured by using a microparticle enzyme immunoassay for total β -hCG (IMx; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). The coefficients of variation were 4.4% to 5.9% over the range of 25 to 750 IU/L. Starting in June 1998, the assay was performed by using the AxSYM system (Abbott Laboratories), which had a coefficient of variation of 4.1% to 6.6%. The sensitivity of both assays was 2 IU/L.

Pregnancies were defined by serum hCG levels ≥ 25 IU/L on either of the two assessments, and patients were classified according to pregnancy outcome. The group with early pregnancy loss included preclinical abortions (pregnancy detected by hCG measurements but no gestational sac seen on transvaginal ultrasonography), first-trimester abortions, and ectopic pregnancies. Ongoing pregnancy was defined as progression to > 12 weeks' gestation (singleton and multiple deliveries and second-trimester abortions).

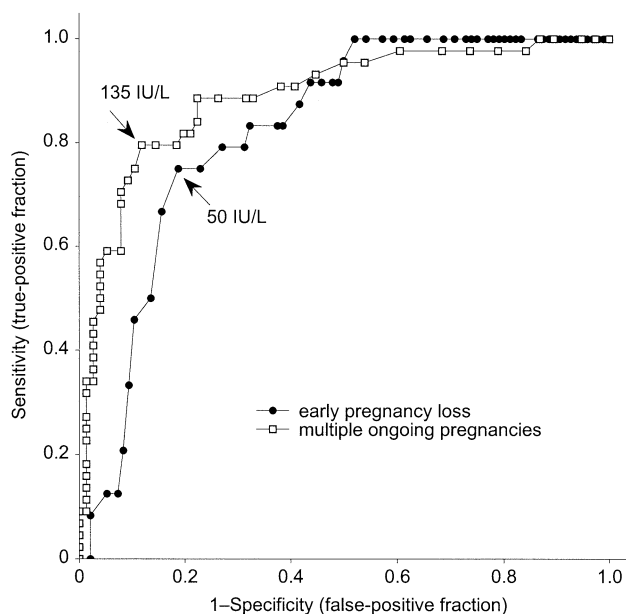
On the basis of the exponential increase of serum hCG levels in early pregnancy (6), doubling times were calculated by using the following formula: doubling time = $\log_{10} 2 \times (\text{time interval in days}) / \log_{10} (hCG_2/hCG_1)$, where hCG_1 and hCG_2 are consecutive serum hCG concentrations (7).

Although the increase in hCG levels slows down at later stages of pregnancy, it can be regarded as constant for the short interval of interest in this study. We used doubling times to calculate theoretical day 11 (post-ET) hCG levels according to the formula $hCG_{\text{day 11}} = hCG_1 \times 2^{(11 - \text{day}_1) / \text{doubling time}}$, in order to obtain a comparable measure of serum hCG concentrations. We chose post-ET day 11 values for this purpose because most of our patients had their first serum samples collected on this day and we could thus use real values for most of the cases.

Differences between groups were detected after logarithmic transformation of hCG data by using the Student two-sample *t*-test. We constructed receiver-operating characteristic (ROC) curves by using all available day 11 hCG values and classifying the values into 5 IU/L wide categories based on level. Receiver-operating characteristic curves are generated by joining points defined by sensitivity (true-positive

FIGURE 1

Nonparametric receiver-operating characteristic plots of calculated day 11 serum hCG levels to distinguish between ongoing pregnancies and early pregnancy losses (*closed circles*) and to predict multiple pregnancies (*open squares*).



Urbansek. Serum hCG in predicting pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2002.

proportion) and corresponding values of $1 - \text{specificity}$ (false-positive proportion) for possible cut-off limits that predict a binary outcome (8). In this study, ROC curves were used to distinguish between early pregnancy loss and ongoing pregnancies and to predict multiple ongoing pregnancies.

Patients ranged in age from 23 to 43 (median age, 31) years. Infertility was due to tubal factor (49%), endometriosis (5%), or male factor (40%) or was unexplained (6%). Twenty percent (24 of 120) of pregnancies ended in early loss, and 80% (96 of 120) were ongoing.

Calculated day 11 hCG values differed significantly between women with early pregnancy loss and those with ongoing pregnancy (36.9 vs. 102.9 IU/L; $P < .0001$). We generated an ROC plot to determine which cut-off value for calculated day 11 hCG levels predicted early pregnancy loss with optimal sensitivity and specificity (Fig. 1). The plot shows that the best choice is 50 IU/L, which has a sensitivity of 75% and a specificity of 81%. The positive predictive value at this level was 50%, and the negative predictive value was 93%.

We also sought a cut-off value to predict multiple gestation with the greatest certainty. The cut-off level that had optimal sensitivity (80%) and specificity (88%) was 135 IU/L. The positive predictive value was 80%, and the negative predictive value was 88%.

A single measurement of serum hCG does not characterize the dynamics of the increase in hCG level. To compare such results, all measurements must be obtained on the same post-ET day (5), or comparisons must be made for every day (4). We used a model for comparing hCG values that is based on the exponential increase of placental hormone levels in early pregnancy (6).

Our cut-off level with the best balance between sensitivity and specificity (50 IU/L) is in good agreement with the findings of other studies of prediction of early pregnancy loss by use of hCG measurements: Sugantha et al. (9) reported a discriminatory hCG value of 50 IU/L for day 14 after oocyte retrieval, and Bjercke et al. (5) found an optimal cut-off of 55 IU/L for post-ET day 12.

Cut-off values were obtained from our sample by using the measurement protocols of our laboratory. Although ROC analysis is based on pairs of sensitivity and specificity, which are by definition independent of the prevalence of the outcome of interest, the results may be influenced by factors specific to our methods.

In conclusion, we found discriminatory serum hCG values that can predict early pregnancy loss (<50 IU/L) and multiple gestation (>135 IU/L) with the best balance between sensitivity and specificity on post-ET day 11, the earliest to date, which can be used independent of the day of serum sample collection during the interval ranging from 8

to 16 days after ET. Any serum variable measured in early pregnancy will probably help in patient management, reduce anxiety, and direct surveillance, but these results must always be interpreted in the context of the findings on transvaginal ultrasonography performed from week 5 onward.

References

1. Ben-Rafael Z, Fateh M, Flickinger GL, Tureck R, Blasco L, Mastroianni L Jr. Incidence of abortion in pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol* 1988;71:297–300.
2. Lockwood GM, Muttukrishna S, Ledger WL. Inhibins and activins in human ovulation, conception and pregnancy. *Hum Reprod Update* 1998;4:284–95.
3. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Johnston PD, Thorneycroft IH. Relaxin, CA-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotrophin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. *Fertil Steril* 1990;53:1029–36.
4. Glatstein IZ, Hornstein MD, Kahana MJ, Jackson KV, Friedman AJ. The predictive value of discriminatory human chorionic gonadotrophin levels in the diagnosis of implantation outcome in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1995;63:350–6.
5. Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Morkrid L, Åbyholm T. Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1642–6.
6. Pittaway DE, Reish RL, Wentz AC. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:299–302.
7. Korhonen J, Tiitinen A, Alftan H, Ylostalo P, Stenman UH. Ectopic pregnancy after in-vitro fertilization is characterized by delayed implantation but a normal increase of serum chorionic gonadotrophin and its subunits. *Hum Reprod* 1996;11:2750–7.
8. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561–77.
9. Sugantha SE, Webster S, Sundar E, Lenton EA. Predictive value of plasma human chorionic gonadotrophin following assisted conception treatment. *Hum Reprod* 2000;15:469–73.