



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

07-32109

54 TÍTULO "VACUNAS QUE COMPRENDEN ANTIGENOS DE PLASMODIUM"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/015

71 SOLICITANTE GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S A

DOMICILIO RIXENSART, BELGICA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C

2-11-07

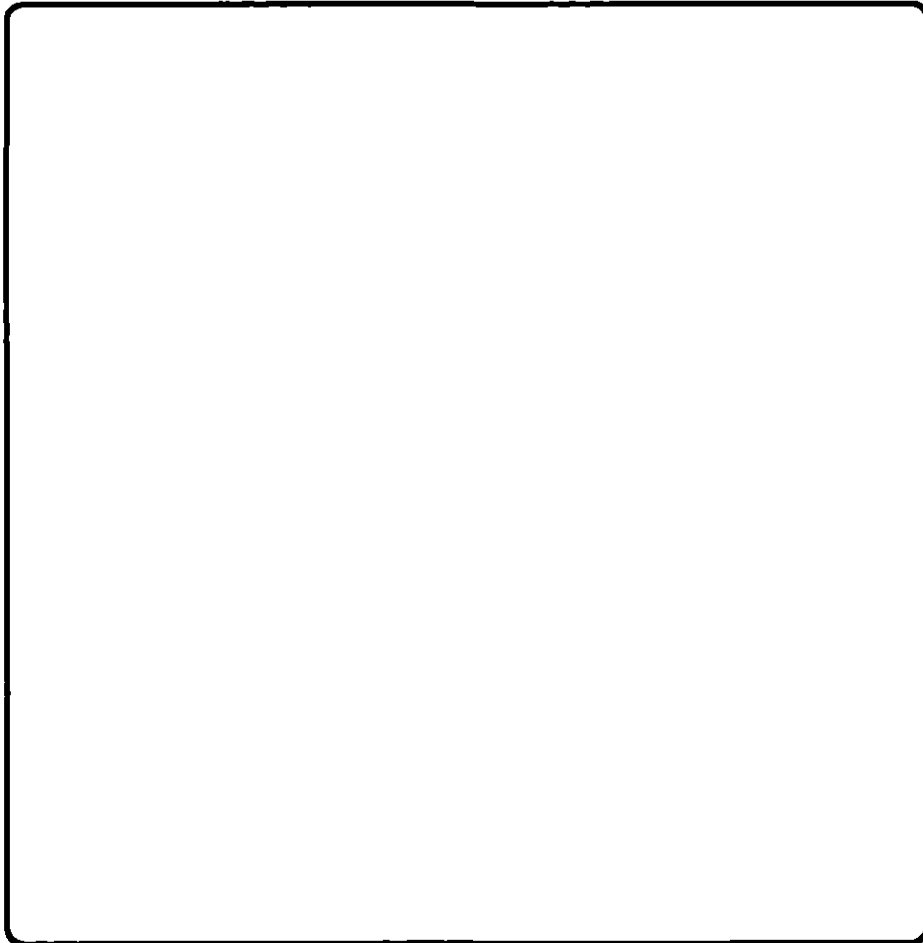
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rd: 07-032109-00000-0000
FOLIO 287-03-01-184033 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
TÍT. 11 PATENTE DE
LVS. 3/8 PASADONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 14,351
FECHA : FEBRERO 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769795	19/02/2007	5,260,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA AMPLIANDO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-09-466
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad) documento también escrito en inglés y en español.

Notarización, documento escrito en español.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

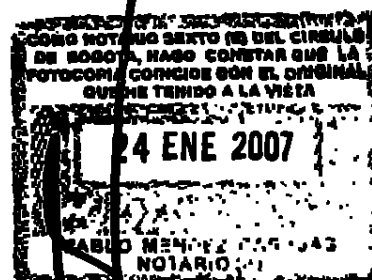
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado James Kerr Milligan
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 01 de septiembre de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: G 749037
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

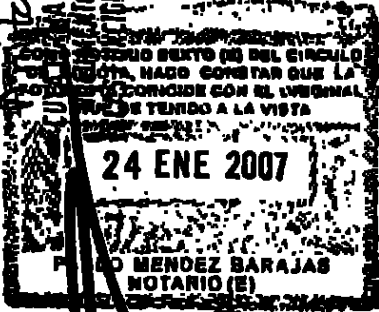
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

260567

Excmo. Sr. Escriba
CUBIERTA APARECE EN EL
CUBIERTA DESEMPEÑA
RELACIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET 10 A 10:47

ues

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth

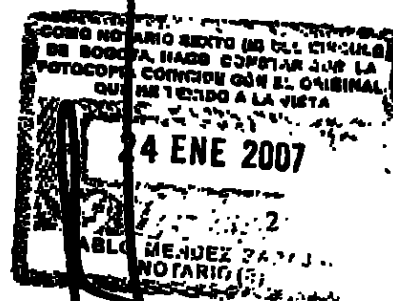
W. Glass
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

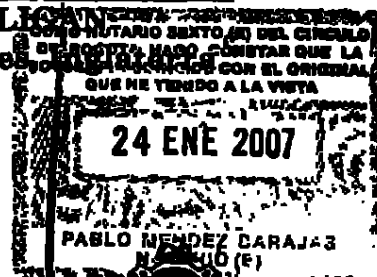
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**" (anteriormente denominada "**Smithkline Beecham Biologicals s.a.**"), Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Bélgica, con domicilio social en Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica;

QUE el citado Señor Don **MARCUS JONATHAN WILLIAM DALTON** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 12 de junio de 2002, cuyo original he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE y obre los efectos conducentes expido la presente que firmo y sello en Londres, el día de hoy primero de septiembre del año dos mil cuatro.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres



SCRIPER
NOTARIES

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961/Convention de La Haye du 5 octob.

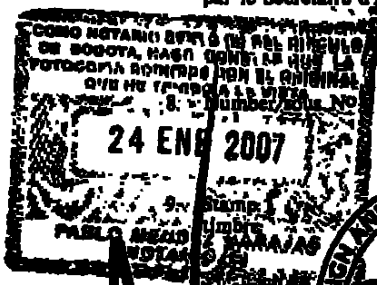
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document/Le présent acte public

2. has been signed by James Keef Milligan
a été signé par
3. acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. bears the seal/stamp of Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres 6. the/le 01 SEP 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs/
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.



G 749037



10. Signature: WGLASS

WGLASS

For the Secretary of State/Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

Los abajo firmados, **GLAXOSMITHKLINE BIOL GICALS S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en rue de l'Institut 89,
B-1330 Rixensart,
Bélgica

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno tanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at rue de l'Institut 89,
B-1330 Rixensart,
Belgium

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

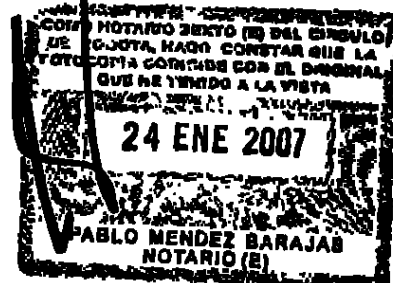
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

31 AUG 2004

Given and signed this

Marcus Jonathan William Dalton
Marcus Jonathan William DALTON
Attorney and Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Rixensart, Bélgica, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad. suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

On this day of , 200 , personally came , to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Rixensart, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of , that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company. The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.



		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: / 29-03-07 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 0420634.8 16-09-04 GB		(51) Int Cl: A61K 39/015 (71) Solicitante(s) GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (72) Inventor(es) COHEN, Joseph, D y TORNIEPORTH, Nadia, Gabriela. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-04-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14/09/05 No. de solicitud PCT/EP2005/009995		(87) Publicación internacional Fecha: 23/03/06 N° publicación: WO 2006/029887 A3	
(54) Título: "VACUNAS QUE COMPRENDEN ANTIGENOS DE PLASMODIUM"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

El uso de un antígeno de *Plasmodium* que se expresa en la fase pre-eritrocítica, en la preparación de un medicamento para la vacunación contra enfermedad de malaria severa, en combinación con un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Refilo Folios 10 y 11
"Tuyetas"

10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente KLP/VB61044	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/009995	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14/09/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 16/09/2004
Solicitante GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 9 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____ el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Clertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

VACUNAS QUE COMPRENDEN ANTIGENOS DE PLASMODIUM

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/009995

A. CLASIFICACION DE MATERIA A61K39/015 A61P33/06		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STOUTE J A ET AL: "UNA EVALUACIÓN PRELIMINAR DE UNA VACUNA DE PROTEÍNA CIRCUMSPOROZOITA RECOMBINANTE CONTRA PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, WALTHAM, MA, US, vol. 336, no. 2, 9 de Enero de 1997 (1997-01-09), páginas 86-91, XP000990284 ISSN: 0028-4793 el documento completo — —/—	1, 4-11
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 9 de Febrero de 2006		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 14.03.2006
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Domingues, H

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/009995

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BOJANG K A ET AL: "Eficiencia de la RTS, vacuna de malaria S/AS02 contra la infección del Plasmodium falciparum en hombres adultos semiinmunes en La Gambia: un ensayo aleatorizado" LANCET, vol. 358, no. 9297, 8 de Diciembre de 2001 (2001-12-08), páginas 1927-1934, XP004326411 ISSN: 0140-6736 el documento completo	1, 4-15
X	SUN P ET AL: "La Inmunidad protectora inducida con vacuna de malaria, RTS,S, esta ligada a las T células de proteína específica CD8+ y CD4+ circunsporozoita de Plasmodium Falciparum que producen IFN-gamma" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE, US, vol. 171, no. 12, 15 de Diciembre de 2003 (2003-12-15), páginas 6961-6967, XP002325853 ISSN: 0022-1767 el documento completo	1, 4-15
X	GARCON N ET AL: "DESARROLLO DE RTS, S/AS02: UNA CANDIDATA A VACUNA DE MALARIA DE BASE SUBUNIDAD PURIFICADA FORMULADA CON UNA CUADYUVANTE NOVEDOSO". EXPERT REVIEW OF VACCINES, FUTURE DRUGS, LONDRES, GB, vol. 2, no. 2, Abril de 2003 (2003-04), páginas 231-238, XP008046132 ISSN: 1476-0584 página 232 página 235 página 232	1, 4-15
Y		12-15
X	WO 93/10152 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A) 27 de Mayo de 1993 (1993-05-27) el documento completo	1, 4-11
X	BALLOU W RIPLEY ET AL: "Actualización sobre el desarrollo clínico de vacunas de malaria candidatas" AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, vol. 71, no. 2, Suppl. S, Agosto de 2004 (2004-08), páginas 239-247, XP009057966 ISSN: 0002-9637 páginas 240-241 página 241	1, 4-15
Y		2,3
	----- -/-	

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/009995

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	BOJANG K A ET AL: "Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de malaria RTS, S/AS02 en niños de Gambia." AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, vol. 69, no. 3 Supplement, Septiembre de 2003 (2003-09), página 339, XP009057967 & 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE; PHILADELPHIA, PA, USA; DICIEMBRE 03-07, 2003 ISSN: 0002-9637 el documento completo	2, 3
Y	EP 0 761 231 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A.) 12 de Marzo de 1997 (1997-03-12) el documento completo	12-15
Y, P	BOJANG K A ET AL: "Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de malaria candidato RTS, S/AS02 en niños de Gambia." VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GULDFORD, GB, vol. 23 no. 32, 14 de Julio de 2005 (2005-07-14), páginas 4148-4157, XP004942563 ISSN: 0264-410X el documento completo	2, 3
X, P	ALONSO ET AL: "Eficiencia de la vacuna RTS, S/AS02 contra la infección y enfermedad del Plasmodium falciparum en niños africanos jóvenes: ensayo controlado aleatorizado" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDRES, GB, vol. 364, no. 9443, 16 de Octubre de 2004 (2004-10-16), páginas 1411-1420, XP005106739 ISSN: 0140-6736 el documento completo	1-15
X	STOWERS ANTHONY W ET AL: "La vacunación de monos con antígeno de membrana apical 1 de Plasmodium falciparum recombinante confiere protección contra la malaria en estadio sanguíneo." INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. WASHINGTON, US, vol. 70, no. 12, Diciembre de 2002 (2002-12), páginas 6961-6967, XP002270632 ISSN: 0019-9567 el documento completo	1, 4
	—/—	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/009995

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02/077195 A (WALTER REED ARMY INSTITUTE OF RESEARCH; LANAR, DAVID, E; DUTTA, SHEETI) 3 de Octubre de 2002 (2002-10-03) ejemplos 9, 10 páginas 67-72	1,4
Y, P	POLLEY S D ET AL: "Anticuerpos humanos para constructos de proteína recombinante del antígeno 1 (AMA1) de membrana apical del plasmodium falciparum y sus asociaciones en la protección contra la malaria." VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GULDFORD, GB, vol. 23 no. 5, 16 de Diciembre de 2004 (2004-12-16), páginas 718-728, XP004637113 ISSN: 0264-410X el documento completo	1,4 12-15
X	DAUBERSIES PIERRE ET AL: "Protección contra el Plasmodium falciparum malaria en chimpancés mediante inmunización con Antígeno 3 de estadio de hígado pre-eritrocítico conservado." NATURE MEDICINE, NATURE AMERICA, NEW YORK, US, vol. 6 no. 11, Noviembre 2000 (2000-11), páginas 1258-1263, XP002213662 ISSN: 1078-8956 el documento completo	1, 4
X	WO 02/38176 A (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.; INSTITUT PASTEUR; COHEN, JOE; DRUILHE) 16 de Mayo de 2002 (2002-05-16) páginas 11-17	1, 4
X	WO 2004/044167 A (WALTER REED ARMY INSTITUTE OF RESEARCH; LANAR, DAVID, E; HILLIER, COLL) 27 de Mayo de 2004 (2004-05-27) ejemplos 1-4	1, 4
X	KURTIS J D ET AL: "Inmunidad pre-eritrocítica al Plasmodium falciparum: El caso para una vacuna LSA-1" TRENDS IN PARASITOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 5, Mayo de 2001 (2001-05), páginas 219-223, XP002272410 el documento completo	1, 4
	—/—	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/009995

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	AIDOO MICHAEL ET AL: "Epítipo T-linfocito citotóxico para HLA-B53 y otros tipos de HLA en el antígeno de estadio de hígado 3 candidato a vacuna contra la malaria" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 68, no. 1, Enero de 2000 (2001-01), páginas 227-232, XP002366854 ISSN: 0019-9567 el documento completo	1, 4, 12-15
Y	MERALDI V ET AL: "Respuesta de anticuerpo natural a péptidos sintéticos largos Exp-1, MSP-3 y GLURP de Plasmodium falciparum y asociaciones con protección." PARASITE IMMUNOLOGY (OXFORD), vol. 26, no. 6-7, Junio de 2004 (2004-06), páginas 265-272, XP002366855 ISSN: 0141-9838 el documento completo	1, 4 12-15
Y	CHAROENVIT YUPIN ET AL: "Protección dependiente de gamma interferón y Células T CD4+ contra malaria murina mediante inmunización con péptidos sintéticos lineales de una proteína eritrocita hepatocita de Plasmodium yoelii de 17-kilodalton." INFECTION AND IMMUNITY, vol. 67 no. 11, Noviembre de 1999 (1999-11), páginas 5604-5614, XP002366856 ISSN: 0019-9567 el documento completo	1, 4, 12-15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/009995

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACION ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones (grupos de) en esta solicitud internacional, así:

1. reivindicaciones 1-5 (parcialmente), 6-11 y 12-15 (parcialmente)

Se relacionan con aspectos unidos al uso de un antígeno Plasmodium que es la proteína CS o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

2. reivindicaciones 1-4 (parcialmente) y 12-15 (parcialmente)

Se relacionan con aspectos unidos al uso de un antígeno Plasmodium que es el antígeno LSA-1 o LSA-3 o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

3. reivindicaciones 1-4 (parcialmente) y 12-15 (parcialmente)

Se relacionan con aspectos unidos al uso de un antígeno Plasmodium que es el antígeno apical del merozoito (AMA-1) o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

4. reivindicaciones 1-4 (parcialmente) y 12-15 (parcialmente)

Se relacionan con aspectos unidos al uso de un antígeno Plasmodium que es el antígeno Exp-1 o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/009995

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9310152	A	27-05-1993	AT	177755 T	15-04-1999
			AU	1471797 A	12-06-1997
			AU	2927892 A	15-06-1993
			CA	2123612 A1	27-05-1993
			DE	69228698 D1	22-04-1999
			DE	69228698 T2	16-09-1999
			DK	614465 T3	27-09-1999
			EP	0614465 A1	14-09-1994
			ES	2129461 T3	16-06-1999
			GR	3029717 T3	30-06-1999
			HK	1012405 A1	05-05-2000
			JP	7501213 T	09-02-1995
			KR	251505 B1	01-05-2000
			MX	9206574 A1	01-05-1993
			NZ	245114 A	26-07-1995
			PT	101052 A	31-01-1994
			SG	48390 A1	17-04-1998
EP 0761231	A	12-03-1997	GR	3032742 T3	30-06-2000
WO 02077195	A	03-10-2002	CA	2441952 A1	03-10-2002
			EP	1423405 A2	02-06-2004
WO 0238176	A	16-05-2002	AU	2952202 A	21-05-2002
			CA	2428117 A1	16-05-2002
			EP	1201250 A1	02-05-2002
			JP	2004513152 T	30-04-2004
			US	2004067236 A1	08-04-2004
WO 2004044167	A	27-05-2004	AU	2003291476 A1	03-06-2004
			EP	1569674 A2	07-09-2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference KLP/VB61044	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/009995	International filing date (day/month/year) 14/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/09/2004
Applicant GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☐

the text is approved as submitted by the applicant

☒

the text has been established by this Authority to read as follows:

VACCINES COMPRISING PLASMODIUM ANTIGENS

5. With regard to the abstract,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/009995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K39/015 A61P33/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ✓	STOUTE J A ET AL: "A PRELIMINARY EVALUATION OF A RECOMBINANT CIRCUMSPOROZOITE PROTEIN VACCINE AGAINST PLASMODIUM FALCIPARUM MALARIA" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, WALTHAM, MA, US, vol. 336, no. 2, 9 January 1997 (1997-01-09), pages 86-91, XP000990284 ISSN: 0028-4793 the whole document ----- -/--	1,4-11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 February 2006		Date of mailing of the international search report 14. 03. 2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5018 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Domingues, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/009995

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOJANG K A ET AL: "Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against Plasmodium falciparum infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial" LANCET, vol. 358, no. 9297, 8 December 2001 (2001-12-08), pages 1927-1934, XP004326411 ISSN: 0140-6736 the whole document	1,4-15
X	SUN P ET AL: "Protective immunity induced with malaria vaccine, RTS,S, is linked to Plasmodium falciparum circumsporozoite protein-specific CD4+ and CD8+ T cells producing IFN-gamma" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE, US, vol. 171, no. 12, 15 December 2003 (2003-12-15), pages 6961-6967, XP002325853 ISSN: 0022-1767 the whole document	1,4-15
X	GARCON N ET AL: "DEVELOPMENT OF RTS,S/AS02: A PURIFIED SUBUNIT-BASED MALARIA VACCINE CANDIDATE FORMULATED WITH A NOVEL ADJUVANT" EXPERT REVIEW OF VACCINES, FUTURE DRUGS, LONDON, GB, vol. 2, no. 2, April 2003 (2003-04), pages 231-238, XP008046132 ISSN: 1476-0584 page 232 page 235 page 232	1,4-15
Y		12-15
X	WO 93/10152 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A) 27 May 1993 (1993-05-27) the whole document	1,4-11
X	BALLOU W RIPLEY ET AL: "Update on the clinical development of candidate malaria vaccines" AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, vol. 71, no. 2, Suppl. S, August 2004 (2004-08), pages 239-247, XP009057966 ISSN: 0002-9637 pages 240-241 page 241	1,4-15
Y		2,3
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/009995

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOJANG K A ET AL: "Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02A malaria vaccine in Gambian children." AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, vol. 69, no. 3 Supplement, September 2003 (2003-09), page 339, XP009057967 & 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE; PHILADELPHIA, PA, USA; DECEMBER 03-07, 2003 ISSN: 0002-9637 the whole document	2,3
Y	EP 0 761 231 A (SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A) 12 March 1997 (1997-03-12) the whole document	12-15
Y,P	BOJANG K A ET AL: "Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in Gambian children" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 23, no. 32, 14 July 2005 (2005-07-14), pages 4148-4157, XP004942563 ISSN: 0264-410X the whole document	2,3
X,P	ALONSO ET AL: "Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 364, no. 9443, 16 October 2004 (2004-10-16), pages 1411-1420, XP005106739 ISSN: 0140-6736 the whole document	1-15
X	STOWERS ANTHONY W ET AL: "Vaccination of monkeys with recombinant Plasmodium falciparum apical membrane antigen 1 confers protection against blood-stage malaria" INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. WASHINGTON, US, vol. 70, no. 12, December 2002 (2002-12), pages 6961-6967, XP002270632 ISSN: 0019-9567 the whole document	1,4
-/-		

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International application No
PCT/EP2005/009995

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ✓	WO 02/077195 A (WALTER REED ARMY INSTITUTE OF RESEARCH; LANAR, DAVID, E; DUTTA, SHEETI) 3 October 2002 (2002-10-03) examples 9,10 pages 67-72	1,4
Y,P ✓	POLLEY S D ET AL: "Human antibodies to recombinant protein constructs of Plasmodium falciparum Apical Membrane Antigen 1 (AMA1) and their associations with protection from malaria" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 23, no. 5, 16 December 2004 (2004-12-16), pages 718-728, XP004637113 ISSN: 0264-410X the whole document	1,4, 12-15
X ✓	DAUBERSIES PIERRE ET AL: "Protection against Plasmodium falciparum malaria in chimpanzees by immunization with the conserved pre-erythrocytic liver-stage antigen 3" NATURE MEDICINE, NATURE AMERICA, NEW YORK, US, vol. 6, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 1258-1263, XP002213662 ISSN: 1078-8956 the whole document	1,4
X ✓	WO 02/38176 A (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A; INSTITUT PASTEUR; COHEN, JOE; DRUILHE) 16 May 2002 (2002-05-16) pages 11-17	1,4
X ✓	WO 2004/044167 A (WALTER REED ARMY INSTITUTE OF RESEARCH; LANAR, DAVID, E; HILLIER, COLL) 27 May 2004 (2004-05-27) examples 1-4	1,4
X ✓	KURTIS J D ET AL: "Pre-erythrocytic immunity to Plasmodium falciparum: The case for an LSA-1 vaccine" TRENDS IN PARASITOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 5, May 2001 (2001-05), pages 219-223, XP002272410 the whole document	1,4
-/-		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/009995

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AIDOO MICHAEL ET AL: "Cytotoxic T-lymphocyte epitopes for HLA-B53 and other HLA types in the malaria vaccine candidate liver-stage antigen 3" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 68, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 227-232, XP002366854 ISSN: 0019-9567 the whole document	1,4, 12-15
Y	MERALDI V ET AL: "Natural antibody response to Plasmodium falciparum Exp-1, MSP-3 and GLURP long synthetic peptides and association with protection" PARASITE IMMUNOLOGY (OXFORD), vol. 26, no. 6-7, June 2004 (2004-06), pages 265-272, XP002366855 ISSN: 0141-9838 the whole document	1,4, 12-15
Y	CHAROENVIT YUPIN ET AL: "CD4+ T-cell- and gamma interferon-dependent protection against murine malaria by immunization with linear synthetic peptides from a Plasmodium yoelii 17-kilodalton hepatocyte erythrocyte protein" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 67, no. 11, November 1999 (1999-11), pages 5604-5614, XP002366856 ISSN: 0019-9567 the whole document	1,4, 12-15

24

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/009995

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

- 1. claims: 1-5 (partially), 6-11 and 12-15 (partially)**

Concerns aspects linked to the use of a Plasmodium antigen that is the CS protein or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

- 2. claims: 1-4 (partially) and 12-15 (partially)**

Concerns aspects linked to the use of a Plasmodium antigen that is the LSA-1 or the LSA-3 antigen or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

- 3. claims: 1-4 (partially) and 12-15 (partially)**

Concerns aspects linked to the use of a Plasmodium antigen that is the apical merozoite antigen-1 (AMA-1) or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

- 4. claims: 1-4 (partially) and 12-15 (partially)**

Concerns aspects linked to the use of a Plasmodium antigen that is the Exp-1 antigen or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/009995

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310152	A	27-05-1993	AT 177755 T	15-04-1999
			AU 1471797 A	12-06-1997
			AU 2927892 A	15-06-1993
			CA 2123612 A1	27-05-1993
			DE 69228698 D1	22-04-1999
			DE 69228698 T2	16-09-1999
			DK 614465 T3	27-09-1999
			EP 0614465 A1	14-09-1994
			ES 2129461 T3	16-06-1999
			GR 3029717 T3	30-06-1999
			HK 1012405 A1	05-05-2000
			JP 7501213 T	09-02-1995
			KR 251505 B1	01-05-2000
			MX 9206574 A1	01-05-1993
			NZ 245114 A	26-07-1995
			PT 101052 A	31-01-1994
			SG 48390 A1	17-04-1998
EP 0761231	A	12-03-1997	GR 3032742 T3	30-06-2000
WO 02077195	A	03-10-2002	CA 2441952 A1	03-10-2002
			EP 1423405 A2	02-06-2004
WO 0238176	A	16-05-2002	AU 2952202 A	21-05-2002
			CA 2428117 A1	16-05-2002
			EP 1201250 A1	02-05-2002
			JP 2004513152 T	30-04-2004
			US 2004067236 A1	08-04-2004
WO 2004044167	A	27-05-2004	AU 2003291476 A1	03-06-2004
			EP 1569674 A2	07-09-2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Marzo 23 de 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/029887 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
A61K 39/015 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/009995

(22) Fecha de Registro Internacional: Septiembre 14 de 2005 (14.09.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0420634.8 Septiembre 16 de 2004 (16.09.2004) GB

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): GLAXO SMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. [BE/BE]; rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): COHEN, Joseph, D [US/BE]; GlaxoSmithKline, rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). TORNIÉPORTH, Nadia, Gabriela [DE/BE]; c/o GlaxoSmithKline, rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agente: DALTON, Marcus, Jonathan, William; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii))
- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii))
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv))

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de rectibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
11 de Mayo de 2006

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "VACUNAS QUE COMPRENDEN ANTIGENOS DE PLASMODIUM"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un uso nuevo de un antígeno de malaria para inmunizar contra la enfermedad de la malaria. La invención se refiere en particular al uso de antígenos de esporozoitos, en particular proteína circumsporozoito (CS) o fragmentos de la misma, para inmunizar contra enfermedad de la malaria severa.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 March 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/029887 A3

(51) International Patent Classification:

- A61K 39/015 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/009995

(22) International Filing Date:

14 September 2005 (14.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0420634.8 16 September 2004 (16.09.2004) GB

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KM, KP, KB, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA [BE/BE]; rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COHEN, Joseph, D [US/BE]; GlaxoSmithKline, rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE). TORNIEPORTH, Nadia, Gabriela [DE/BE]; c/o GlaxoSmithKline, rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart (BE).

(74) Agent: DALTON, Marcus, Jonathan, William; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
11 May 2006

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: VACCINES COMPRISING PLASMODIUM ANTIGENS

(57) Abstract: The present invention relates to a novel use of a malaria antigen to immunise against malarial disease. The invention relates in particular to the use of sporozoite antigens, in particular circumsporozoite (CS) protein or fragments thereof, to immunise against severe malarial disease.

WO 2006/029887 A3

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) 25 de Abril de 2005																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																										
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/009995	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14.09.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.09.2004																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K39/015, A61P33/06																											
Solicitante GLAXOSMITKLINE BIOLOGICALS SA																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☒	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Funcionario Autorizado Domingues, H Teléfono No. +49 89 2399-7810																									

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
- ☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
- a. tipo de material:
- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
- b. formato de material:
- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
- c. tiempo de presentación/suministro:
- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ La validez de la reivindicación de prioridad no se ha considerado porque la Autoridad de búsqueda Internacional no tiene en su posesión una copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada, ó cuando se requiera , una traducción de la solicitud anterior. Sin embargo, esta opinión se ha establecido en el supuesto que la fecha relevante (Reglas 43bis 1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada.
2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar derechos adicionales, el solicitante ha:
 - ☒ pagado derechos adicionales.
 - ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta
 - ☐ no pagado derechos adicionales.
2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió no invitar al solicitante para que pague derechos adicionales.
3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es
 - ☐ se ha cumplido.
 - ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:
ver hoja separada
4. Por consiguiente, esta opinión ha sido establecida con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
 - ☒ todas las partes.
 - ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

Casilla No. V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 2, 3 (pero ver hoja separada, ítem 3)
No: Reivindicaciones 1, 4-15

Nivel Inventivo (IS) Si: Reivindicaciones 2, 3
No: Reivindicaciones 1, 4-15

Aplicabilidad Industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/EP2005/009995
Casilla No. VI Ciertos documentos citados	
1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10) y/o 2. Revelaciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9) ver forma 210	

1. En relación con la sección III

Falta de unidad, Regla 13 PCT

1.1 El problema que la presente solicitud debe resolver es el suministro de antígenos del esporozoito de *P. falciparum* para inmunizar contra la enfermedad malarial severa (pg.1). Las soluciones propuestas por la solicitud se refieren a antígenos *P. falciparum* expresados en el estado pre-eritrocítico y son las siguientes:

- a) El uso de proteína del circunsporozoito (CS)
- b) El uso del antígeno del estadio hepático-1 (LSA-1) o del antígeno del estadio hepático-3 (LSA-3)
- c) El uso del antígeno-1 apical del merozoito (AMA-1)
- d) El uso de Exp-1

1.2 La solución a, es decir, el uso de la proteína CS en una vacuna (RTS,S/AS02) contra la enfermedad malarial severa en sujetos que nunca han tenido malaria o semi-inmunes a la malaria ha sido ampliamente descrita en la técnica anterior (ver D1-D6). También las soluciones b y c se han revelado en D6 (pg. 240, 243, 244). Por lo tanto, no es posible identificar la característica técnica capaz de establecer un lazo inventivo entre las diferentes soluciones. Por consiguiente, en ausencia de una característica especial de conformidad con la Regla 13 PCT, a la solicitud le falta unidad. Pueden identificarse cuatro invenciones, que no están unidas como para formar un concepto inventivo general único:

Invencción 1: Reivindicaciones 1-5 (parcialmente), 6-11 y 12-15 (parcialmente)

Se relaciona con aspectos unidos al uso de un antígeno *Plasmodium* que es la proteína CS o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

Invencción 2: Reivindicaciones 1-4 (parcialmente) y 12-15 (parcialmente)

Se relaciona con aspectos unidos al uso de un antígeno *Plasmodium* que es el antígeno LSA-1 o LSA-3 o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

Invencción 3: Reivindicaciones 1-4 (parcialmente) y 12-15 (parcialmente)

Se relaciona con aspectos unidos al uso de un antígeno *Plasmodium* que es el antígeno-1 apical del merozoito (AMA-1) o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

Invencción 4: Relvindicaciones 1-4 (parcialmente) y 12-15 (parcialmente)

Se relaciona con aspectos unidos al uso de un antígeno *Plasmodium* que es el antígeno Exp-1 o un fragmento inmunogénico del mismo para vacunar contra la enfermedad malarial severa.

Puesto que buscar todas las invenciones demandaría un esfuerzo de búsqueda adicional significativo, la búsqueda se ha limitado a la invención 1. Se atrae la atención al hecho de que, aunque D6 también es pertinente a las invenciones 2 y 3, este documento ha sido encontrado durante la búsqueda de la invención 1 y no se ha llevado a cabo una búsqueda comprensiva para las invenciones 2-4.

2. En relación con la sección V

Novedad (Art. 33(2) PCT) y paso Inventivo (Art. 33(3) PCT)

2.1 De la invención 1

2.1.1 El uso del antígeno CS *P. falciparum* (vacuna RTS,S) para vacunar contra la enfermedad malarial severa en adultos que nunca han tenido malaria y semi-inmunes está bien documentado en la técnica anterior (ver D1-D6). Estos documentos destruyen la novedad para las reivindicaciones 1 y 4-11.

La vacuna RTS,S/AS02A descrita en D2-D4 y D6 se formula en una emulsión de aceite en agua más 3D-MPL y QS21. Por lo tanto, la vacuna descrita en estos documentos comprende todas las características técnicas de las reivindicaciones 1 y 4-15. Por lo tanto, a estas reivindicaciones les falta novedad.

2.1.2 Las reivindicaciones 2 y 3 están restringidas a un grupo particular de pacientes: respectivamente niños bajo los 5 años de edad y entre 1 y 4. D6 (pg. 241) y D7 se refieren a estudios llevados a cabo con niños de 1-5 años de Gambia. Estos documentos reportan que las tres dosis de RTS,S/AS02A administradas fueron seguras, bien toleradas y de alta inmunogenicidad para anticuerpos contra CS y HBsAg. D6 también afirma que los estudios en niños de 1-4 años se llevaron a cabo en Mozambique.

De lo anterior, es claro que D6 y D7 revelan que RTS,S/AS02A es segura, bien tolerada y capaz de inducir anticuerpos contra CS y HbsAg en niños de 1-5 años de edad. Sin embargo, ambos documentos son silenciosos acerca de la eficiencia de la vacuna en esta población, es decir, parece que no muestran que la vacuna es efectiva contra la enfermedad malarial severa en niños. Por lo tanto,

parecería posible reconocer la novedad para las reivindicaciones 2 y 3

2.1.3 Respecto al paso inventivo, es pertinente decir que niños de 1-5 años representan una población de pacientes diferente a la población adulta en la cual RTS,S/AS02A ha sido ensayada (D1-D3). La extrapolación de datos obtenidos con adultos a niños no es clara. Además, la solicitud muestra: i) que RTS,S/AS02A tiene una eficacia para los primeros episodios clínicos de 29.9% (pg. 26); ii) que la prevalencia de la infección después de seis meses y medio fue 37% inferior en el grupo con RTS,S/AS02A que en el grupo de control (pg. 26); iii) que la eficacia de RTS,S/AS02A para malaria severa fue de 57.7% (pg. 27). En vista de esto, también parecería que las reivindicaciones 2 y 3 comprenden mérito inventivo.

2.2 De las Invenciones 2-4

2.2.1 D11 y D12 revelan el uso de AMA-1 para vacunas contra la enfermedad malarial severa en monos (D11) y conejos (D12). Estos documentos por lo tanto impiden el reconocimiento de novedad para la materia objeto de la invención 3.

2.2.2 D14 y D15 describen la inmunización de chimpancés contra la malaria usando el antígeno LSA-3. D16 y D17 se refieren al uso de LSA-1 solo (D16) o en combinación con otros antígenos (D17) en una vacuna de malaria. Estos documentos impiden el reconocimiento de la novedad para la invención 2.

2.2.3 D18 reporta que Exp-1 revela epítopes de linfocito-T citotóxicos y D20 revela que el homólogo P. yoelii de este antígeno (HEP-17) tiene un efecto protector en un modelo roedor de malaria. D19 describe una respuesta del antígeno positivo a un fragmento terminal-C de Exp-1 y a otros antígenos plasmodios. Sin embargo, únicamente la respuesta del anticuerpo a Exp-1 correlacionada con una disminución estadísticamente significativa en infección malarial. Aunque estos documentos no revelan una vacuna contra la malaria que comprenda a Exp-1 y por lo tanto la invención 4 puede considerarse como novedosa formalmente, claramente sugieren que Exp-1 puede ser un antígeno protector y por lo tanto impedir el reconocimiento de un paso inventivo.

3. Soporte (Art.6 PCT) y revelación (Art. 5 PCT)

La solicitud no sustenta ni revela suficientemente la materia objeto de las invenciones 2-4r. La solicitud no proporciona evidencia de que los antígenos a que se hace referencia en estas invenciones pueden usarse efectivamente en una vacuna contra la malaria. De hecho, todos los ejemplos proporcionados en la solicitud se relacionan con pruebas de RTS,S/AS02A en Mozambique, es decir, una vacuna que comprenda al antígeno CS.

En vista de lo anterior, la persona versada, después de leer la presente solicitud no tendría información adicional (respecto a la técnica anterior disponible) en relación con el uso de LSA-1/3, AMA-1 o Exp-1 en una vacuna contra la malaria. En otras palabras, la persona versada no podría determinar, sin una carga y habilidad inventiva indebidas, si dichos antígenos pueden de hecho ser usados en una vacuna.

Se atrae la atención al hecho de que la falta de apoyo y revelación es tal que se considera que el problema técnico implícito en las invenciones bajo discusión no se ha solucionado, impidiendo el reconocimiento del paso inventivo para estas invenciones.

4. En relación con la sección VI

D9 y D10 podrían encontrarse relevantes durante la fase regional. De hecho, si se encuentra que la presente solicitud no disfruta de datos de prioridad válidos, D10 impediría el reconocimiento de novedad para la invención 1. También puede encontrarse que D13 es relevante para la evaluación del paso inventivo de la invención 3.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/EP2005/009995International filing date (day/month/year)
14.09.2005Priority date (day/month/year)
16.09.2004International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K38/015, A61P33/06Applicant
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☒ Box No. II Priority
☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☒ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒ Box No. VI Certain documents cited
☐ Box No. VII Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Domingues, H

Telephone No. +49 89 2369-7810



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/009995

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing:

☐ contained in the international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/009995

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | 2,3 (but see separate sheet, item 3) |
| | No: Claims | 1,4-15 |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | 2,3 |
| | No: Claims | 1,4-15 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-15 |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations
- see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/009995

Box No. VI Certain documents cited

- 1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
 and / or
- 2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)
 see form 210

1. Concerning section III

Lack of unity, Rule 13 PCT

1.1 The problem to be solved by the present application is the provision of sporozoite antigens from *P. falciparum* to immunize against severe malarial disease (pg. 1). The solutions proposed by the application refer to *P. falciparum* antigens expressed at the pre-erythrocytic stage and are the following:

- a) The use of circumsporozoite protein (CS)
- b) The use of liver stage antigen-1 (LSA-1) or liver stage antigen-3 (LSA-3)
- c) The use of apical merozoite antigen-1 (AMA-1)
- d) The use of Exp-1

1.2 Solution a, i.e., the use of CS protein in a vaccine (RTS,S/AS02) against severe malarial disease in malaria naïve and semi-immune subjects has been widely described in the prior art (see D1-D6). Solutions b and c have also been disclosed in D6 (pg. 240, 243, 244). It is therefore not possible to identify a technical feature capable of establishing an inventive link between the different solutions. Consequently, in the absence of a special technical feature according to Rule 13 PCT, the application lacks unity. Four inventions, not linked so as to form a single general inventive concept, can be identified:

Invention 1: Claims 1-5 (partially), 6-11 and 12-15 (partially)

Concerns aspects linked to the use of a *Plasmodium* antigen that is the CS protein or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

Invention 2: Claims 1-4 (partially) and 12-15 (partially)

Concerns aspects linked to the use of a *Plasmodium* antigen that is the LSA-1 or the LSA-3 antigen or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

Invention 3: Claims 1-4 (partially) and 12-15 (partially)

Concerns aspects linked to the use of a *Plasmodium* antigen that is the apical merozoite antigen-1 (AMA-1) or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/009995

Invention 4: Claims 1-4 (partially) and 12-15 (partially)

Concerns aspects linked to the use of a *Plasmodium* antigen that is the Exp-1 antigen or an immunogenic fragment thereof for vaccinating against severe malarial disease.

Since searching all the inventions would require a significant additional search effort, the search has been limited to invention 1. Attention is drawn to the fact that, although D6 is also pertinent to inventions 2 and 3, this document has been found during the search of invention 1 and a comprehensive search for inventions 2-4 has not been carried out.

2. Concerning section V

Novelty (Art. 33(2) PCT) and inventive step (Art. 33(3) PCT)

2.1 Of invention 1

2.1.1 The use of the CS *P. falciparum* antigen (RTS,S vaccine) for vaccination against severe malarial disease in naïve and semi-immune adults is well documented in the prior art (see D1-D6). These documents are novelty destroying for claims 1 and 4-11.

The RTS,S/AS02A vaccine described in D2-D4 and D6 is formulated in an oil-in-water emulsion plus 3D-MPL and QS21. Therefore, the vaccine described in these documents comprises all the technical features of claims 1 and 4-15. Hence, these claims lack novelty.

2.1.2 Claims 2 and 3 are restricted to a particular group of patients: respectively, children under 5 years of age and between 1 and 4. D6 (pg. 241) and D7 refer to studies conducted with 1-5 years old Gambian children. These documents report that the three doses of RTS,S/AS02A administered were found to be safe, well tolerated and high immunogenic for antibodies against CS and HBsAg. D6 also states that studies in children 1-4 years old were being performed in Mozambique.

From the above, it is clear that D6 and D7 reveal that RTS,S/AS02A is safe, well tolerated and capable of inducing antibodies against CS and HbsAg in 1-5 years old children. However, both documents are silent about the efficacy of the vaccine in this population, i.e., they do not appear to show that the vaccine is effective against severe malarial disease in children. It would therefore seem

possible to recognise novelty for claims 2 and 3.

2.1.3 With regard to inventive step, it is pertinent to say that 1-5 year old children represent a patient population different from the adult population in which RTS,S/AS02A has been tested (D1-D3). The extrapolation of data obtained with adults to children is not straightforward. Furthermore, the application shows: i) that RTS,S/AS02A has an efficacy for the first clinical episodes of 29.9% (pg. 26); ii) that the prevalence of infection after six and a half months was 37% lower in the RTS,S/AS02A than in the control group (pg. 26); iii) that RTS,S/AS02A efficacy for severe malaria was 57.7% (pg. 27). In view of this, claims 2 and 3 would also appear to involve inventive merit.

2.2 Of inventions 2-4

2.2.1 D11 and D12 disclose the use of AMA-1 for vaccination against severe malarial disease in monkeys (D11) and rabbits (D12). These documents thus preclude the recognition of novelty for the subject-matter of invention 3.

2.2.2 D14 and D15 describe the immunization of chimpanzees against malaria using the LSA-3 antigen. D16 and D17 refer to the use of LSA-1 alone (D16) or in combination with other antigens (D17) in a malaria vaccine. These documents preclude the recognition of novelty for invention 2.

2.2.3 D18 reports that Exp-1 displays cytotoxic T-lymphocyte epitopes and D20 discloses that the P. yoelii homologue of this antigen (HEP17) has a protective effect in a rodent model of malaria. D19 describes a positive antibody response to a Exp-1 C-terminal fragment and to other plasmodium antigens. However, only the antibody response to Exp-1 correlated with a statistically significant decrease in malarial infection. Although these documents do not disclose a vaccine against malaria comprising Exp-1 and therefore invention 4 may be regarded as being formally novel, they clearly suggest that Exp-1 may be a protective antigen and thus preclude the recognition of inventive step.

3. Support (Art. 6 PCT) and disclosure (Art. 5 PCT)

The subject-matter of inventions 2-4 is not sufficiently supported and disclosed by the application. The application provides no evidence that the antigens referred to in these inventions can be effectively used in a vaccine against malaria. In fact all the examples provided in the application concern the RTS,S/AS02A trials in Mozambique, i.e., a vaccine comprising the CS antigen.

In view of the above, the skilled man, after reading the present application would not be in possession of additional information (with respect to the available prior art) concerning the use of LSA-1/3, AMA-1 or Exp-1 in a vaccine against malaria. In other words, the skilled person would not be able to determine, without undue burden and inventive skill, if said antigens can indeed be used in a vaccine.

Attention is drawn to the fact that the lack of support and disclosure is such that the technical problem underlying the inventions under discussion is considered not to have been solved, precluding the recognition of inventive step for these inventions.

4. Concerning section VI

D9 and D10 could be found relevant during the regional phase. In fact, should the present application be found not to enjoy a valid priority data, D10 would preclude the recognition of novelty for invention 1. D13 could also be found relevant for the assessment of inventive step of invention 3.

VB61044P

VACUNAS QUE COMPRENDEN ANTIGENOS DE PLASMODIUM**Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención**

- 5 La presente invención se refiere a un uso nuevo de un antígeno de malaria para inmunizar contra la enfermedad de la malaria. La invención se refiere en particular al uso de antígenos de esporozoitos, en particular proteína circumsporozoito (CS) o fragmentos de la misma, para inmunizar contra enfermedad de la malaria severa.

10

15

20

25

2

VACUNAS QUE COMPRENDEN ANTIGENOS DE PLASMODIUM

La presente invención se refiere a un uso nuevo de un antígeno de malaria para inmunizar contra la enfermedad de la malaria. La invención se refiere en particular al uso de antígenos de esporozoitos, en particular proteína circumsporozoito (CS) o fragmentos de la misma, para inmunizar contra enfermedad de la malaria severa.

La malaria es uno de los mayores problemas de salud del mundo. Durante el siglo 20, el desarrollo económico y social, junto con las campañas anti-malaria, dieron lugar a la erradicación de la malaria de grandes zonas del mundo, reduciendo la zona afectada de la superficie mundial del 50% al 27%. Sin embargo, dado el crecimiento de la población esperado se prevé que en 2010 la mitad de la población mundial, cerca de 3.500 millones de personas, vivirán en zonas en las que se transite la malaria ¹. Estimaciones actuales sugieren que hay más de un millón de muertes debidas a la malaria cada año, y los costes económicos correspondientes sólo para África son equivalentes a 100.000 millones de dólares de Estados Unidos anuales ².

Estas cifras ilustran la crisis de malaria global y los desafíos que ofrece a la comunidad sanitaria internacional. Las razones de esta crisis son múltiples y varían desde la emergencia, de la resistencia difundida a fármacos disponibles, que se pueden adquirir y anteriormente de elevada efectividad, al desmoronamiento e insuficiencia de los sistemas sanitarios respecto a la falta de recursos. A menos que se encuentren vías para controlar esta enfermedad, los esfuerzos globales para mejorar la salud y supervivencia en niños, reducir la pobreza, aumentar la seguridad y reforzar las sociedades más vulnerables

fracasarán.

Una de las formas más agudas de la enfermedad es provocada por el parásito protozoo *Plasmodium falciparum* que es responsable de la mayor parte de la mortalidad que se puede atribuir a la malaria.

- 5 El ciclo vital de *P. falciparum* es complejo, requiriendo para completarse dos huéspedes, hombre y mosquito. La infección del hombre se inicia por la inoculación de esporozoítos en la saliva de un mosquito infectado. Los esporozoítos migran al hígado e infectan ahí los hepatocitos (fase hepática) donde se diferencian, por medio de la fase intracelular exoeritrocítica, en la
- 10 fase de merozoíto que infecta los glóbulos rojos sanguíneos (RBC) para iniciar la replicación cíclica en la fase sanguínea asexual. El ciclo se completa mediante la diferenciación de un número de merozoítos en los glóbulos rojos sanguíneos (RBC) en gametocitos en la fase sexual que son ingeridos por el mosquito, donde se desarrollan a través una serie de fases en el intestino
- 15 medio para producir esporozoítos que migran a la glándula salival.

- La fase de esporozoíto de *P. falciparum* se ha identificado como un objetivo potencial de una vacuna de la malaria. La proteína de superficie principal del esporozoíto se conoce como la proteína circumsporoíto (proteína CS). Esta proteína se ha clonado, expresado y secuenciado para una
- 20 variedad de cepas, por ejemplo, la cepa NF54, clon 3D7 (Caspers y col., Mol. Biochem. Parasitol. 35, 185-190, 1989). La proteína de la cepa 3D7 se caracteriza por tener una región repetida inmunodominante central que comprende un tetrapéptido Asn-Ala-Asn-Pro repetido 40 veces pero intercalado con cuatro repeticiones minoritarias Asn-Val-Asp-Pro. En otras cepas el
- 25 número de repeticiones principales y minoritarias varía así como también su

4

posición relativa. Esta parte central está flanqueada por una parte terminal N y C compuesta por secuencias de aminoácido no repetitivas designadas como la parte sin repetición de la proteína CS.

La vacuna de la malaria RTS,S de GlaxoSmithKline Biologicals basada
5 en la proteína CS se ha estado desarrollado desde 1987 y es en la actualidad el candidato de vacuna de malaria en estudio más avanzado ⁴. Esta vacuna se orienta específicamente a la fase pre-eritrocítica de *P. falciparum*, y confiere protección contra la infección por esporozoítos de *P. falciparum* facilitados por mosquitos infectados criados en laboratorio en voluntarios adultos que no han
10 sufrido malaria y frente a la exposición natural en adultos semi-inmunes ^{5,6}.

Se usó RTS,S/AS02A (RTS,S más adyuvante) en estudios de fase I consecutivos llevados a cabo en Gambia que involucraron a niños de 6 a 11 y de 1 a 5 años de edad, que confirmaron que la vacuna era segura, bien tolerada e inmunogénica ⁷. Subsiguientemente se seleccionó una dosis de
15 vacuna pediátrica y se estudió en un estudio de fase I involucrando niños mozambiqueños de 1 a 4 años de edad donde se encontró que era segura, bien tolerada e inmunogénica ⁸.

Sin embargo, es una percepción asumida desde hace tiempo que conseguir protección frente a la enfermedad clínica provocada por *P.*
20 *falciparum* en condiciones de exposición natural requeriría más de un único antígeno, y requeriría múltiples antígenos que representan múltiples fases del ciclo vital del parásito (página: 3 Webster, Daniel y Hill, Adrian V.S. Progress with new malaria vaccines. Bull World Health Organ, diciembre 2003, volumen 81, número 12, páginas 902-909. ISSN 0042-9686; Hoffman S. Save the
25 children. Nature. 19 de agosto de 2004; 430 (7002): 940-1). Ha sido también un

concepto generalmente asumido que un antígeno tal como CS de las fases pre-eritrocíticas del parásito no sería el antígeno preferido para proporcionar protección frente a enfermedad grave, ya que la enfermedad grave es provocada por parásitos en fase asexual y los antígenos pre-eritrocíticos tales como CS no se expresan en parásitos en fase asexual.

Se han obtenido ahora resultados sorprendentes con un antígeno de la malaria pre-eritrocítico en un ensayo en niños africanos jóvenes. Se ha descubierto que la vacuna RTS,S basada en la proteína CS puede conferir no sólo protección frente a infección bajo exposición natural sino también protección frente a un amplio espectro de enfermedad clínica provocada por *P. falciparum*. Niños que recibieron la vacuna RTS,S experimentaron menos eventos adversos graves, hospitalizaciones y complicaciones graves de malaria, incluyendo la muerte, que aquellos del grupo de control.

En particular, el descubrimiento de que la incidencia de enfermedad de malaria severa se podría reducir mediante esta vacuna basada en CS fue inesperado y sorprendente. La enfermedad de malaria severa se describe en la guía de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para práctica clínica (página 3: World Health Organization. Management of severe malaria, a practical handbook. Segunda edición 2000. <http://mosquito.who.int/docs/hbsm.pdf>). La clasificación de los niños de acuerdo con la definición basada en la OMS para malaria severa identifica niños que están muy enfermos y en riesgo elevado de muerte. Se puede admitir que riesgo elevado significa aproximadamente un 30% o más de riesgo de muerte.

Además, la eficacia de la vacuna RTS,S tanto frente a infecciones nuevas como frente a episodios clínicos parece que no disminuye o que lo

hace lentamente. Al cabo de los 6 meses de seguimiento del ensayo la vacuna permanecía eficaz ya que había una diferencia significativa en la prevalencia de la infección. Esto está en clara oposición con respecto a los ensayos previos en voluntarios que no han sufrido malaria o adultos de Gambia que sugerían
5 que la eficacia de la vacuna era de vida corta ^{6,23}.

Por lo tanto la presente invención proporciona el uso de un antígeno de *Plasmodium* que se expresa en la fase pre-eritrocítica, preferiblemente un antígeno del esporozoito, en la preparación de un medicamento para la vacunación contra enfermedad de malaria severa, en combinación con un
10 adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención concierne de forma particular a la reducción de la incidencia de enfermedad por *P. falciparum* grave.

La población ^{objetivo} ~~meta~~ preferida para una vacuna de este tipo son los niños, en particular niños por debajo de 5 años de edad y en especial niños de 1 a 4
15 años de edad.

Preferiblemente el antígeno *Plasmodium* es un antígeno *P. falciparum*.

El antígeno se puede seleccionar entre cualquier antígeno que se exprese en el esporozoito u otra fase pre-eritrocítica del parásito tal como la fase hepática. Preferiblemente el antígeno se selecciona de la proteína
20 circumsporozoito (CS), antígeno-1 de la fase hepática (LSA-1), antígeno-3 de la fase hepática (LSA-3), proteína anónima relacionada con trombospondina (TRAP) y antígeno-1 de merozoito apical (AMA-1) que se ha demostrado recientemente que está presente en la fase hepática (además de la fase eritrocítica). Todos estos antígenos son bien conocidos en la técnica. El
25 antígeno puede ser la proteína completa o un fragmento inmunogénico de la

misma. Son bien conocidos los fragmentos inmunogénicos de los antígenos de malaria, por ejemplo, el ectodominio de AMA-1.

Preferiblemente el antígeno de *Plasmodium* está condensado con el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

5 Un antígeno preferido para uso en la invención se deriva de la proteína circumsporozoíto (CS) y está preferiblemente en forma de una proteína híbrida con HBsAg. El antígeno puede ser la proteína CS completa o parte de la misma, incluyendo un fragmento o fragmentos de la proteína CS cuyos fragmentos pueden estar condensados conjuntamente.

10 Preferiblemente el antígeno basado en la proteína CS está en la forma de una proteína híbrida que comprende sustancialmente toda la parte del extremo C terminal de la proteína CS de *Plasmodium*, cuatro o más repeticiones en tándem de la región inmunodominante de la proteína CS, y el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Preferiblemente la proteína
15 híbrida comprende una secuencia que contiene al menos 160 aminoácidos que es sustancialmente homóloga a la parte C-terminal de la proteína CS. En particular "sustancialmente toda" la parte C-terminal de la proteína CS incluye el extremo C sin la secuencia de anclaje hidrófoba. La proteína CS puede prescindir de los últimos 12 aminoácidos del extremo C terminal.

20 Lo más preferiblemente la proteína híbrida para uso en la invención es una proteína que comprende una parte de la proteína CS de *P. falciparum* sustancialmente como corresponde a los aminoácidos 207-395 del clon 3D7 de *P. falciparum*, derivado de la cepa NF54 (Caspers y col., véase anteriormente) condensado en fase mediante un conector lineal con el extremo N terminal de
25 HBsAg. El conector puede comprender una parte de preS2 de HBsAg.

Las construcciones CS preferidas para uso en la presente invención son como se describen en el documento WO 93/10152. Lo más preferido es la proteína híbrida conocida como RTS como se describe en el documento WO 93/10152 (en el que se denota RTS*) y documento WO 98/05355, los 5 contenidos completos de ambos se incorporan a esta invención como referencia.

Una proteína híbrida particularmente preferida es la proteína híbrida conocida como RTS que está constituida por:

- 10 • Un resto de metionina, codificado por nucleótidos 1059 a 1061, derivado de la secuencia del gen TDH3 de Sacchromyes cerevisiae (Musti A.m. y col. Gene 1983 25 133-143).
- Tres aminoácidos, Met Ala Pro, derivados de una secuencia de nucleótido (1062 a 1070) creados mediante el procedimiento de clonación usado para construir el gen híbrido.
- 15 • Un alargamiento de 189 aminoácidos, codificados por los nucleótidos 1071 a 1637 que representa los aminoácidos 207 a 395 de la proteína circumsporozoíto (CSP) de la cepa 3D7 de *Plasmodium falciparum* (Caspers y col., véase anteriormente).
- Un aminoácido (Gly) codificado por los nucleótidos 1638 a 1640, creado por el procedimiento de clonación usado para construir el gen híbrido.
- 20 • Cuatro aminoácidos, Pro Val Thr Asn, codificados por los nucleótidos 1641 a 1652, y que representan los cuatro restos del extremo carboxi terminal de la proteína preS2 del virus de la hepatitis B (serotipo adw) (Nature 280: 815-819, 1979).
- 25 • Un alargamiento de 226 aminoácidos, codificados por los nucleótidos

1653 a 2330, y especificación de la proteína S del virus de la hepatitis B (serotipo adw).

Preferiblemente la RTS está en la forma de partículas mixtas RTS,S.

La construcción RTS,S preferida comprende dos polipéptidos RTS y S
5 que se sintetizan simultáneamente y durante la purificación forman espontáneamente estructuras particuladas compuestas (RTS,S).

La proteína RTS se expresa preferiblemente en levadura, más preferiblemente *S. cerevisiae*. En un huésped de este tipo, RTS se expresará como partícula de lipoproteína. La cepa de levadura receptora preferida porta
10 ya preferiblemente en su genoma varias copias integradas de un módulo de expresión S de la hepatitis B. Por lo tanto la cepa resultante sintetiza dos polipéptidos, S y RTS, que se co-ensamblan de forma espontánea en las partículas de lipoproteína (RTS,S) mixtas. Estas partículas presentan de forma ventajosa las secuencias de CSP del híbrido en su superficie. De forma
15 ventajosa, la relación de RTS:S en estas partículas mixtas es 1:4.

La invención permite el uso de un antígeno de la malaria único en una vacuna, al contrario de lo que se pensaba previamente que se requeriría para la generación de protección, en particular protección frente a enfermedad grave. Por lo tanto, de acuerdo con la invención la proteína RTS u otro
20 antígeno es preferiblemente el antígeno de malaria único en la vacuna.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un antígeno a partir de una proteína de malaria única en la preparación de un medicamento para uso en vacunación contra malaria severa. La proteína de malaria puede ser cualquiera de las proteínas descritas en esta invención incluyendo proteína CS,
25 AMA-1, TRAP, LSA-1 y LSA-3. Lo más preferiblemente es proteína CS, en

forma híbrida como se describe en esta invención.

La invención proporciona además un procedimiento para la prevención o reducción de malaria severa, tal procedimiento comprende la administración a un sujeto de una composición que comprende un antígeno de malaria que se expresa en la fase pre-eritrocítica y un adyuvante. Los antígenos y adyuvantes son como se describen en esta invención. Los sujetos preferidos son niños, preferiblemente en los intervalos de edad descritos en esta invención.

Un programa de vacunación adecuado para uso en la invención incluye la administración de 3 dosis de vacuna a intervalos de un mes.

Se puede definir la malaria severa de acuerdo con las directrices de la OMS para práctica clínica (véase anteriormente). En el estudio descrito en esta invención se derivaron los criterios para la definición de malaria severa a partir de la guía de la OMS para la práctica clínica y se dan en la tabla siguiente.

Como criterio de valoración primario se requirió que los episodios clínicos de malaria definidos en el estudio tuvieran la presencia de parasitemia en fase asexual de *P. falciparum* > 15000 por μ l en películas de sangre gruesas con tinción de Giemsa y presencia de fiebre (temperatura de la axila $\geq 37,5^{\circ}$ C) $\geq 37,5^{\circ}$ C.

La definición de malaria severa fue la presencia adicional de uno o más de lo siguiente: anemia por malaria severa (PCV < 15%), malaria cerebral (valoración de coma de Blantyre < 2) o enfermedad grave de otros sistemas corporales que podrían incluir ataques epilépticos múltiples (dos o más convulsiones generalizadas en las 24 horas previas), postración (definida como incapacidad para sentarse sin ayuda), hipoglucemia < 2,2 mmol/dl o < 40 mg/dl), acidosis sospechada clínicamente o colapso circulatorio. Estos se dan

X

en la tabla 1 siguiente.

Definición de caso de malaria severa

Anemia por malaria severa	• Lectura definitiva de parasitemia asexual • Hematocritos < 15% • Ninguna otra causa más probable de enfermedad
Malaria cerebral	• Lectura definitiva de parasitemia asexual • Valoración de coma ≤ 2 • Ninguna otra causa identificables de pérdida de consciencia Valoración del coma tras corrección de la hipoglucemia y 60 minutos tras control de ataque. Si no se puede controlar el ataque en 30 minutos el niño es incluido
Malaria severa (otra)	• Lectura definitiva de parasitemia asexual • Ninguna otra causa más probable de enfermedad • No se cumplen los criterios para anemia por malaria severa o malaria cerebral • Uno de los siguientes: - Ataques epilépticos múltiples - Postración - Hipoglucemia - Acidosis - Colapso circulatorio Dos o más convulsiones generalizadas en un periodo de 24 horas antes del ingreso Incapacidad para sentarse sin ayuda < 2,2 mmol/dl o < 40 mg/dl Signos documentados que lo apoyan y/o resultados de laboratorio Signos documentados que lo apoyan y/o resultados de laboratorio

De acuerdo con la invención, se puede usar una solución acuosa de la proteína híbrida purificada directamente y combinada con un adyuvante o vehículo adecuado. De forma alternativa, la proteína se puede liofilizar antes de la mezcla con un adyuvante o vehículo adecuado.

La dosis de vacuna preferida de acuerdo con la invención está entre 1 y 100 µg de RTS,S por dosis, más preferiblemente de 5 a 75 µg de RTS,S, lo más preferiblemente una dosis de 25 µg de proteína RTS,S, preferiblemente en 250 µl (formulación líquida final). Esta es la dosis preferida para uso en niños,

en particular niños por debajo de cinco años de edad y más particularmente niños de 1 a 4 años de edad, y representa la mitad de la dosis preferida para adulto. La dosis preferida para adulto está entre 1 y 100 µg de RTS,S por dosis, más preferiblemente de 5 a 75 µg de RTS,S, lo más preferiblemente una dosis
5 de 50 µg de RTS,S en 500 µl (formulación líquida final).

De acuerdo con la invención el antígeno se combina con un adyuvante o vehículo. Preferiblemente está presente un adyuvante, en particular un adyuvante que es un estimulador preferencial de una respuesta de tipo Th1.

Adyuvantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a estos, lípido A
10 destoxificado de cualquier fuente y derivados no tóxicos del lípido A, saponinas y otros inmunoestimulantes que son estimuladores preferenciales de una respuesta celular Th1 (también denominada en esta invención respuesta de tipo Th1).

Una respuesta inmune se puede dividir grosso modo en dos categorías
15 extremas, siendo una respuesta inmune humoral o mediada por célula (caracterizadas tradicionalmente por anticuerpo y mecanismos efectores celulares de protección respectivamente). Estas categorías de respuesta se han denominado respuestas de tipo TH1 (respuesta mediada por células) y respuestas inmunes de tipo TH2 (respuesta humoral).

20 Las respuestas inmunes de tipo TH1 extremas se pueden caracterizar por la generación de linfocitos T citotóxicos restringidos por haplotipo, específicos del antígeno, y respuestas de células asesinas naturales. En ratones las respuestas de tipo TH1 se caracterizan frecuentemente por la generación de anticuerpos del subtipo IgG2a, mientras que en el humano estas
25 corresponden a anticuerpos de tipo IgG1. Las respuestas inmunes de tipo TH2

se caracterizan por la generación de un intervalo de isotipos de inmunoglobulina que incluyen en ratones IgG1.

Se puede considerar que la fuerza conductora detrás del desarrollo de estos dos tipos de respuestas inmunes son las citoquinas. Niveles elevados de
5 citoquinas de tipo TH1 tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes mediadas por células frente al antígeno dado, mientras que niveles elevados de citoquinas de tipo TH2 tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes humorales frente al antígeno.

La distinción de respuestas inmunes de tipo TH1 y TH2 no es absoluta y
10 puede tomar la forma de un continuo entre estos dos extremos. En realidad un individuo soportará una respuesta inmune que se describe que es predominantemente TH1 o predominantemente TH2. Sin embargo, con frecuencia es conveniente considerar las familias de citoquinas en términos de lo descrito en clones de células T CD4 +va murinas por parte de Mosmann y
15 Coffman (*Mosmann, T.R. y Coffman, R.L. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annual Review of Immunology, 7, páginas 145-173*). Tradicionalmente las respuestas de tipo TH1 están asociadas con la producción de las citoquinas INF- γ por parte de los linfocitos T. Otras citoquinas asociadas con frecuencia
20 directamente con la inducción de respuestas inmunes de tipo TH1 no son producidas por células T, tal como IL-12. Por el contrario, las respuestas de tipo TH-2 están asociadas con la secreción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral β (TNF- β).

Se sabe que ciertos adyuvantes de vacuna son particularmente
25 adecuados para la estimulación de respuestas de citoquinas tipo TH1 o TH2.

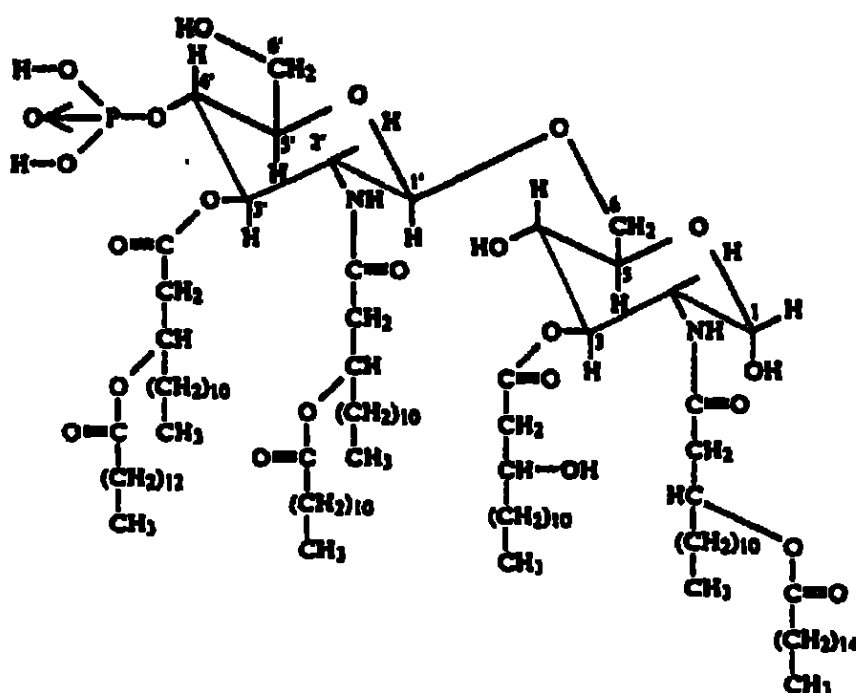
Tradicionalmente indicadores del equilibrio TH1:TH2 de la respuesta inmune tras una vacunación o infección incluye la medición directa de la producción de citoquinas TH1 o TH2 por parte de linfocitos T *in vitro* tras reestimulación con antígeno, y/o la medición (al menos en ratones) de la relación IgG1:IgG2a de respuestas de anticuerpo específico del antígeno.

Por tanto, un adyuvante tipo TH1 es uno que estimula las poblaciones de células T aisladas para producir niveles elevados de citoquinas tipo TH1 cuando se re-estimularon con antígeno *in vitro*, e induce respuestas de inmunoglobulina específicas del antígeno asociadas con isotipo de tipo TH1.

Se describen adyuvantes que son capaces de estimulación preferencial de la respuesta celular TH1 en los documentos WO 94/00153 y WO 95/17209.

Los inmunoestimulantes de tipo TH1 preferidos que se pueden formular para producir adyuvantes adecuados para uso en la presente invención incluyen los siguientes y no se restringen a estos.

Se ha sabido desde hace tiempo que el lipopolisacárido enterobacteriano (LPS) es un estimulador potente del sistema inmunológico, aunque su uso en adyuvantes se ha restringido por sus efectos tóxicos. Se ha descrito un derivado no tóxico de LPS, el monofosforil lípido A (MPL), producido por la eliminación del grupo carbohidrato central y el fosfato de la glucosamina del extremo de reducción por parte de Ribi y col. (1986, Immunology and Immunopharmacology of bacterial endotoxins, Plenum Publ. Corp., NY, páginas 407-419) y tiene la siguiente estructura:



De la eliminación de la cadena de acilo de la posición 3 del esqueleto de disacárido resulta una versión destoxificada más del MPL, y se denomina monofosforil lípido A 3-O-desacilado (3D-MPL). Este se puede purificar y preparar mediante los procedimientos mostrados en el documento GB 2122204B, tal referencia también describe la preparación de difosforil lípido A, y variantes 3-O-desaciladas del mismo.

Una forma preferida del 3D-MPL está en la forma de una emulsión que tiene un tamaño de partícula pequeño, menor de 0,2 μm de diámetro, y su procedimiento de preparación se describe en el documento WO 94/21292. Se han descrito en el documento WO9843670 formulaciones acuosas que comprenden monofosforil lípido A y un agente tensioactivo.

Los adyuvantes derivados de lipopolisacáridos bacterianos que se van a usar en la presente invención pueden purificarse y procesarse a partir de fuentes bacterianas, o de forma alternativa pueden ser sintéticos. Por ejemplo,

el monofosforil lípido A purificado se describe en Ribí y col. 1986 (véase anteriormente), y el monofosforil o difosforil lípido A 3-O-desacilado derivado de la *Salmonella sp.* se describe en los documentos GB 2220211 y US 4912094. Se han descrito otros lipopolisacáridos purificados y sintéticos (Hilgers y col., 5 1986, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 79(4): 392-6; Hilgers y col., 1987, *Immunology*, 60(1): 141-6; y documento EP 0549074 B1). Un adyuvante de lipopolisacárido bacteriano particularmente preferido es el 3D-MPL.

De acuerdo con lo anterior, los derivados de LPS que se pueden usar en la presente invención son aquellos inmunoestimulantes que son similares en 10 estructura a la de LPS o MPL o 3D-MPL. En otra alternativa los derivados de LPS pueden ser un monosacárido acilado, que es una sub-parte de la anterior estructura del MPL.

Las saponinas son también inmunoestimulantes de Th1 preferidos de acuerdo con la invención. Las saponinas son adyuvantes bien conocidos y las 15 describieron Lacaille-Dubois, M y Wagner H. (1996. A review of the biological and pharmacological activities of saponins *Phytomedicine* volumen 2, páginas 363-386). Por ejemplo, se describen Quil A (derivado de la corteza del árbol sudamericano Quillaja Saponaria Molina) y fracciones del mismo en el documento US 5.057.540 y en "Saponins as vaccine adjuvants", Kensil, C.R., 20 *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1996, 12 (1-2): 1-55; y en el documento EP 0362279 B1. Las saponinas hemolíticas QS21 y QS17 (fracciones purificadas por HPLC de Quil A) se han descrito como adyuvantes sistémicos potentes, y el procedimiento para su preparación se describe en la patente de Estados Unidos número 5.057.540 y en el documento EP 0362279 B1. También se 25 describe en estas referencias el uso de QS7 (una fracción no hemolítica de

17

Quil-A) que actúa como un potente adyuvante para vacunas sistémicas. El uso de QS21 se describe además por parte de Kensil y col. (1991. *J. Immunology* volumen 146, 431-437). Se conocen también combinaciones de QS21 y polisorbato o ciclodextrina (documento WO 99/10008). Se describen sistemas adyuvantes particulados que comprenden fracciones de Quil A, tal como QS21 y QS7 en los documentos WO 96/33739 y WO 96/11711.

Otro inmunoestimulante preferido es un oligonucleótido inmunoestimulador que contiene dinucleótidos CpG no metilados ("CpG"). CpG es una abreviatura de motivos de dinucleótidos de citosina-guanosina presentes en el ADN. CpG es conocido en la técnica por ser un adyuvante cuando se administra tanto por rutas sistémicas como mucosales (documentos WO 96/02555, EP 488520, Davis y col, *J. Immunol.*, 1998, 160(2): 870-876; McCluskie y Davis, *J. Immunol.*, 1998, 161(9): 4463-6). Históricamente se observó que la fracción de ADN de BCG podría ejercer un efecto anti-tumoral.

En estudios posteriores se demostró que oligonucleótidos sintéticos derivados de secuencias de gen de BCG son capaces de inducir efectos inmunoestimuladores (tanto in vitro como in vivo). Los autores de estos estudios concluyeron que ciertas secuencias palindrómicas, incluyendo un motivo CG central, portaban esta actividad. El papel central del motivo CG en la inmunestimulación se dilucidó más tarde en una publicación de Krieg, *Nature* 374, página 546, 1995. El análisis detallado ha demostrado que el motivo CG ha de estar en un cierto contexto de secuencia, y que tales secuencias son comunes en ADN bacteriano pero son raras en ADN de vertebrados. La secuencia inmunoestimuladora es frecuentemente: purina, purina, C, G, pirimidina, pirimidina; en la que el motivo CG no está metilado, pero se sabe

que otras secuencias CpG no metiladas son inmunoestimuladoras y se pueden usar en la presente invención.

En ciertas combinaciones de los seis nucleótidos está presente una secuencia palindrómica. Varios de estos motivos, bien como repeticiones de un
5 motivo o una combinación de diferentes motivos, pueden estar presentes en el mismo oligonucleótido. La presencia de una o más de estas secuencias inmunoestimuladoras que contienen oligonucleótidos puede activar diversos subconjuntos inmunes, incluyendo células asesinas naturales (que producen interferón γ y tienen actividad citolítica) y macrófagos (Wooldrige y col.,
10 volumen 89 (número 8), 1977). Otras secuencias que contienen CpG no metilado que no tienen esta secuencia de consenso también han demostrado ser inmunomoduladoras.

CpG cuando se formula en vacunas, se administra por lo general en solución libre junto con antígeno libre (documento WO 96/02555; McCluskie y
15 Davis, véase anteriormente) o se conjuga covalentemente con un antígeno (documento WO 98/16247), o se formula con un vehículo tal como hidróxido de aluminio ((antígeno de superficie de la hepatitis) Davis y col. véase anteriormente; Brazolot-Millan y col., *Proc.Natl.Acad.Sci.*, Estados Unidos, 1998, 95(26), 15553-8).

20 Tales inmunoestimulantes como se describieron anteriormente se pueden formular junto con vehículos, tales como, por ejemplo, liposomas, emulsiones aceite en agua, y o sales metálicas, incluyendo sales de aluminio (tales como hidróxido de aluminio). Por ejemplo, se puede formular 3D-MPL con hidróxido de aluminio (documento EP 0689454) o emulsiones aceite en
25 agua (documento WO 95/17210); se puede formular de forma ventajosa QS21

19

con liposomas que contienen colesterol (documento WO 96/33739), emulsiones aceite en agua (documento WO 95/17210) o alumbre (documento WO 98/15287); CpG se puede formular con alumbre (Davis y col., véase anteriormente; Brazolot-Millan, véase anteriormente) o con otros vehículos
5 catiónicos.

Son también preferidas combinaciones de inmunoestimulantes, en particular una combinación de un monofosforil lípido A y un derivado de saponina (documentos WO 94/00153; WO 95/17210; WO 96/33739; WO 98/56414; WO 99/12565; WO 99/11241), más particularmente la combinación
10 de QS21 y 3D-MPL como se describe en el documento WO 94/00153. De forma alternativa una combinación de CpG más una saponina tal como QS21 también forma un potente adyuvante para uso en la presente invención.

Por tanto, sistemas adyuvantes adecuados incluyen, por ejemplo, una combinación de monofosforil lípido A, preferiblemente 3D-MPL, junto con una
15 sal de aluminio. Un sistema mejorado implica la combinación de un monofosforil lípido A y un derivado de saponina particularmente la combinación de QS21 y 3D-MPL como se describe en el documento WO 94/00153, o una composición menos reactogénica en la que QS21 se desactiva en liposomas que contienen colesterol (DQ) como se describe en el documento WO
20 96/33739.

Se describe una formulación adyuvante particularmente potente que implica QS21, 3D-MPL y tocoferol en una emulsión aceite en agua en el documento WO 95/17210 y es otra formulación preferida para uso en la invención.

25 Otra formulación preferida comprende un oligonucleótido CpG sólo o

junto con QS21, 3D-MPL o junto con una sal de aluminio.

De acuerdo con lo anterior, en una realización de la presente invención se proporciona el uso de lípido A destoxificado o un derivado no tóxico del lípido A, más preferiblemente monofosforil lípido A o derivado del mismo tal como 3D-MPL, en combinación con un antígeno de malaria como se describe en esta invención, para la preparación de una vacuna para la prevención de la enfermedad de malaria severa.

Preferiblemente se usa adicionalmente una saponina, preferiblemente QS21.

10 Preferiblemente la invención usa además una emulsión aceite en agua o liposomas.

Combinaciones preferidas de adyuvantes para uso en la presente invención son:

1. 3D-MPL, QS21 y una emulsión aceite en agua
- 15 2. 3D-MPL y QS21 en formulación de liposoma
3. 3D-MPL, QS21 y CpG en una formulación de liposoma

La cantidad de proteína de la presente invención presente en cada dosis de vacuna se selecciona como una cantidad que induce una respuesta inmunoprotectora sin efectos secundarios adversos significativos en vacunas típicas. Tal cantidad variará dependiendo de qué inmunógeno específico se usa y de si la vacuna está adyuvada o no. Por lo general, se espera que cada dosis comprenda de 1 a 1000 µg de proteína, preferiblemente de 1 a 200 µg, lo más preferiblemente de 10 a 100 µg. Se puede determinar una cantidad óptima para una vacuna particular mediante estudios convencionales que implican la observación de títulos de anticuerpo y otras respuestas en sujetos. Tras una

20
25

vacunación inicial, los sujetos recibirán preferiblemente una dosis de refuerzo en aproximadamente 4 semanas, seguido de refuerzos repetidos cada seis meses durante el tiempo que exista riesgo de infección. Cantidades preferidas de proteína RTS,S son también como se dieron anteriormente.

- 5 Las vacunas de la invención se pueden proporcionar por cualquiera de una variedad de rutas tales como por vía oral, tópica, subcutánea, mucosal (típicamente intravaginal), intravenosa, intramuscular, intranasal, sublingual, intradérmica y vía supositorio.

- 10 La inmunización puede ser profiláctica o terapéutica. La invención descrita se refiere principalmente pero no exclusivamente a la vacunación profiláctica frente a la malaria, más particularmente a la vacunación profiláctica para evitar o para reducir la probabilidad de enfermedad de malaria severa.

- 15 Son bien conocidos en la técnica vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para uso en la invención e incluyen, por ejemplo agua o tampones. La preparación de vacuna se describe por lo general en Pharmaceutical Biotechnology, volumen 61 Vaccine Design – the subunit and adjuvant approach, editado por Powell y Newman, Plenum Press Nueva York, 1995. New Trends and Developments in Vaccines, editado por Voller y col., Universidad de Park Press, Baltimore, Maryland, Estados Unidos, 20 1978. El encapsulamiento dentro de liposomas se describe, por ejemplo, por parte de Fullerton, patente de Estados Unidos 4.235.877. La conjugación de proteínas en macromoléculas se describe, por ejemplo, por parte de Likhite, patente de Estados Unidos 4.372.945 y por Armor y col., patente de Estados Unidos 4.474.757.

Ejemplos

Materiales y procedimientos

Zona de estudio

Se llevó a cabo el ensayo en el Centro de Investigação em Saude da
5 Manhiça [CISM] (Centro de Investigación de Salud de Manhiça), en el distrito
de Manhiça (provincia de Maputo) en el sur de Mozambique entre abril de 2003
y mayo de 2004. Las características de la zona se han descrito con detalle en
otra parte ⁹. El clima es subtropical con dos estaciones distintas: una estación
cálida y lluviosa de noviembre a abril, y una estación generalmente fría y seca
10 durante el resto del año. Durante 2003 la cantidad de lluvia caída anual fue de
1286 mm. La transmisión de malaria permanente con estacionalidad marcada
se debe sobre todo a *P. falciparum*. El *Anopheles funestus* es el principal vector
y la tasa de inoculación entomológica estimada (EIR) para 2002 fue de 38. La
terapia de combinación basada en amodiaquina y sulfadoxina – pirimetamina
15 (SP) es el tratamiento de primera línea para malaria sin complicaciones, y se
encuentra fácilmente disponible en los Servicios Sanitarios. Adyacente al CISM
se encuentra el Centro de Salud de Manhiça, el servicio de salud de referencia
de 110 camas. La red de salud del distrito consiste en ocho puestos de salud
periféricos más y un hospital rural.

20 *Diseño del estudio*

El estudio fue un ensayo aleatorizado y controlado de doble ciego de
fase IIb para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna de
la malaria RTS,S/AS02A de GSK Biologicals. El objetivo primario era estimar la
eficacia contra episodios clínicos de malaria por *P. falciparum* en niños de 1 a 4
25 años de edad en la primera vacunación durante un periodo de vigilancia de 6

meses comenzando en 14 días tras la dosis 3.

El ensayo se diseñó para examinar la eficacia de la vacuna en dos puntos en el ciclo vital y patogénesis de la malaria: infección y enfermedad clínica. Estos dos criterios de valoración se midieron simultáneamente en dos cohortes basados en dos sitios distintos (figura 1). El cohorte 1, reclutado en una zona de 10 Km de radio en torno a Manhica, contribuyó a la evaluación del criterio de valoración primario de protección frente a la enfermedad clínica determinado mediante detección del caso pasivo en el Centro de Salud de Manhica y en el Puesto de Salud de Maragra. El cohorte 2 se reclutó en Ilha Josina, una zona de tierras bajas agrícolas y pantanosas 55 Km al norte de Manhica, y fue seguido para detectar nuevas infecciones mediante una combinación de vigilancia activa y pasiva.

Para el cohorte 1, se necesitaron 704 sujetos evaluables por grupo con el fin de tener 80% de potencia para detectar un límite de confianza inferior de eficacia de la vacuna del 15%, suponiendo una tasa de ataque de *P. falciparum* clínico durante el periodo de vigilancia del 11% en el grupo de control y una eficacia de la vacuna del 50%. Para el cohorte 2, se necesitaron 116 niños evaluables por grupo para proporcionar el 86% de potencia para detectar una eficacia de la vacuna del 50% en la prevención de nuevas infecciones con un límite de confianza inferior del 20% suponiendo una tasa de nuevas infecciones del 50% durante el periodo de vigilancia.

El protocolo fue aprobado por el National Mozambican Ethics Review Committee (Comité Nacional de Supervisión Ético Mozambiqueño), el Hospital Clinic of Barcelona Ethics Review Committee (Comité de Supervisión Ético del Hospital Clínico de Barcelona) y el Program for Appropriate Technology in

Health (PATH, Programa de Tecnología Apropriada en Salud) del Human Subjects Protection Committee (Comité de Protección de Asuntos Humanos). El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la ICH Good Clinical Practice y fue controlado por GlaxoSmithKline Biologicals. Un controlador de seguridad local y un consejo de control de datos y seguridad revisaron estrechamente el desarrollo y resultados del ensayo.

Selección y consentimiento informado

El CISM lleva un sistema de vigilancia demográfico en la zona de estudio¹⁰. Se generaron listas de niños residentes potencialmente seleccionables a partir de este censo. Se visitaron estos niños en su hogar, se leyeron hojas de información a los padres o tutores y se comprobaron los criterios de reclutamiento. Estos incluyeron residencia confirmada en la zona de estudio e inmunización completa con vacunas EPI. Se invitó a los padres/tutores interesados al Centro de Salud de Manhica o al Puesto de Salud de Ilha Josina. En la primera visita se leyó de nuevo la hoja de información y se les explicó a los grupos de padres/tutores por parte de personal especialmente adiestrado. Se solicitó el consentimiento individual expreso sólo una vez que superaron una prueba de comprensión oral individual diseñada para comprobar el entendimiento de esta información. Se les invitó luego a firmar (o estampar huellas dactilares si no estaban alfabetizados) el documento de consentimiento informado. Un miembro de la comunidad actuó como testigo imparcial y refrendó el impreso de consentimiento. La selección incluyó un breve historial médico y examen, toma de muestra de sangre por pinchazo en el dedo para hematología y pruebas bioquímicas.

Se excluyeron de la participación niños si tenían antecedentes de

75

enfermedad alérgica, hematocrito $< 25\%$, estaban malnutridos (valoración Z de peso por altura ≤ 3), tenían enfermedad crónica o aguda clínicamente significativa o hematología o parámetros bioquímicos anormales. Se enrolaron los sujetos seleccionables en el estudio comenzando el primer día de
5 vacunación y asignándoles un número de estudio único y tarjeta de identificación fotográfica individual.

Aleatorización e inmunización

Se reclutaron 2022 niños de 1 a 4 años de edad y se aleatorizaron para recibir tres dosis bien de vacuna de malaria candidata RTS,S/AS02A o bien un
10 régimen de vacunación de control en el Centro de Salud de Manhica o en el Puesto de Salud de Ilha Josina. Se llevó a cabo la aleatorización en GSK Biologicals usando un esquema de formación de bloques (relación 1:1, tamaño del bloque = 6).

RTS,S consiste en una molécula híbrida expresada de forma recombinante en levadura, en la que la repetición en tándem central de la
15 proteína CS^{10,11} y las regiones carboxilo terminal están condensadas por el extremo N terminal al antígeno S del virus de la hepatitis B (HBsAg) en una partícula que también incluye el antígeno S no condensado. Una dosis completa de RTS,S/AS02A (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica)
20 contiene 50 µg de antígeno de RTS,S liofilizado reconstituido en 500 µl de adyuvante AS02A (emulsión aceite en agua que contiene los inmunoestimulantes 3D-MPL[®] [Corixa Inc., WA, Estados Unidos] y QS21, 50 µg de cada uno). Se usó la mitad de la dosis para adulto en este ensayo; es decir un volumen de dosis de 250 µl que contiene 25 µg de antígeno de RTS,S en
25 250 µl de adyuvante AS02 (que contiene 25 µg de cada uno de 3D-MPL y

QS21).

Debido a que la vacunación contra hepatitis B rutinaria se introdujo en el programa de EPI de Mozambique en julio de 2001, los niños de 12 a 24 meses de edad ya habían recibido la inmunización contra hepatitis B. De acuerdo con lo anterior, los niños menores de 24 meses recibieron como vacunas de control dos dosis de la vacuna pneumocócica conjugada 7-valente (Pevnar® Wyeth Lederle Vaccines, Nueva Jersey, Estados Unidos) en la primera y tercera vacunación y una dosis de vacuna tipo b de *Haemophilus influenzae* (Hiberix™ GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica) en la segunda vacunación. Para niños mayores de 24 meses la vacuna de control fue la vacuna de la hepatitis B pediátrica (Engerix-B® GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica). Se administraron dosis completa (volumen de dosis de 0,5 ml) al grupo de control.

Ambas vacunas RTS,S/AS02A y de control se administraron por vía intramuscular en la región deltoidea de los brazos alternos conforme a un programa de vacunación de 0, 1, 2 meses. Debido a que las vacunas usadas son de apariencia y volumen distinto, se tomaron precauciones especiales para asegurar la naturaleza doble ciego del ensayo. Un equipo de vacunación preparó la vacuna y enmascaró los contenidos de la jeringuilla con una cinta opaca antes de la inmunización. Este equipo no estaba involucrado en algún otro procedimiento del estudio, incluyendo la vigilancia de los criterios de valoración.

Seguimiento en cuanto a seguridad y reactogenicidad

Después de cada vacunación se observó a los participantes en el estudio durante al menos una hora. Trabajadores de campo adiestrados

visitaron a los niños en su hogar cada día durante los siguientes tres días para registrar cualquier evento adverso. Se documentaron eventos adversos locales y generales que exigen ser declarados durante este periodo ¹². Se registraron eventos adversos que no exigen ser declarados durante 30 días después de cada dosis mediante el sistema de vigilancia de la morbilidad del hospital. Se detectaron eventos adversos graves (SAE) de un modo similar y se registraron a lo largo de todo el estudio. Se visitó a los niños del estudio en su hogar una vez al mes, comenzando a los 60 días tras la dosis 3. Durante la visita se comprobó el estatus de residente y se documentaron SAE no registrados. Se controlaron los parámetros hematológicos y bioquímicos en todos los participantes; recuento de sangre completa al mes tras la dosis 3 y de creatinina, alaninaminotransferasa [ALT] y bilirrubina a 1 y 6½ meses tras la dosis 3.

Valoración de la inmunogenicidad

Se determinó el estatus del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en todos los participantes antes de la dosis 1. Se midieron anticuerpos anti CS antes de la dosis 1 y a los 30 días y 6½ meses tras la dosis 3 en el cohorte 1 y los anticuerpos anti-HBs en estos mismos momentos temporales en el cohorte 2. Se determinaron pruebas de anticuerpo fluorescente indirecto (IFAT) en ambos cohortes en la selección.

Valoración de la eficacia

Se encontraba en acción desde 1997 ¹³ un sistema de vigilancia de la morbilidad basado en el servicio sanitario y está establecido actualmente en el Centro de Salud de Manhica, y en los Puestos de Salud de Maragra y de Ilha Josina. En estas tres

instalaciones se encontraba disponible durante 24 horas al día personal médico del proyecto para identificar los participantes en el estudio mediante la tarjeta de identificación personal, y asegurar la estandarización de la documentación y tratamiento médico apropiado.

- 5 A todos los niños que presentan fiebre en las 24 horas precedentes o con una fiebre documentada (temperatura de la axila $\geq 37,5^{\circ}$ C) se les tomó muestra de sangre para la determinación de parásitos de malaria en frotis de sangre finos y gruesos por duplicado así como también en un tubo microcapilar para determinación del volumen de células empaquetadas (PCV). Se
- 10 ingresaron los niños con afecciones clínicas que requieren hospitalización en el Centro de Salud de Manhica. En el ingreso se llevó a cabo un examen médico e historial clínico más detallado y se registró en impresos estandarizados por un facultativo. Cuando se dispuso de los resultados de las investigaciones de laboratorio y de la diagnosis final se registraron. El tratamiento clínico se llevó a
- 15 cabo siguiendo las directrices nacionales estándar.

- Se llevó a cabo en el cohorte 2 la detección activa de infección (ADI). Cuatro semanas antes del comienzo de la vigilancia de infección por malaria se eliminó la parasitemia asintomática presuntamente con una combinación de amodiaquina (10 mg/kg por vía oral durante 3 días) y SP (dosis única por vía
- 20 oral de sulfadoxina 25 mg/kg y pirimetamina 1,25 mg/kg). Se comprobó la ausencia de parasitemia dos semanas después y se trataron los casos positivos con tratamiento de segunda línea (Co-Artem®) y se excluyeron de evaluación posterior para ADI. La vigilancia comenzó 14 días después de la dosis 3, y se llevó a cabo cada dos semanas durante los siguientes 2½ meses
- 25 y luego mensualmente durante dos meses más (figura 1). En cada visita, un

trabajador de campo visitó al niño en su hogar, cumplimentó un breve cuestionario de morbilidad y registró la temperatura de la axila. Si el niño no presentaba fiebre se tomaba muestra de sangre mediante pinchazo en el dedo sobre portaobjetos y papel de filtro. Si se detectaba que el niño presentaba fiebre o un historial de fiebre, se acompañaba al niño al Puesto de Salud donde era examinado y se tomaban portaobjetos con sangre. Todos los niños con un portaobjetos positivo del ADI fueron tratados independientemente de los síntomas.

Se realizó una inspección transversal 6½ meses después de la dosis 3 en ambos cohortes. Durante esa visita se determinaron la temperatura de la axila y el tamaño del bazo (valoración de Hackett), y se preparó un portaobjetos con sangre.

Procedimientos de laboratorio

Para determinar la presencia de parásito y densidad de fases asexuales de *P. falciparum*, se leyeron los portaobjetos con sangre tintada con Giemsa siguiendo procedimientos de calidad controlada estándar ¹⁴. Se realizó la validación externa en el Hospital Clínico de Barcelona. Se midieron los parámetros bioquímicos usando un fotómetro de bioquímica en seco VITROS DT II (Orto Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson Company, Estados Unidos). Se realizaron las pruebas hematológicas usando un contador de células KX-21N de Sysmex (Sysmex Corporation Kobe, Japón). Se midió el volumen de células empaquetadas (PCV) en tubos microcapilares heparinizados usando un lector de hematocritos Hawksley tras centrifugación con una centrífuga de microhematocritos.

Se midieron los anticuerpos específicos para el epítipo de repetición del

tándem de la proteína circunsporozoito mediante un ELISA estándar usando placas absorbidas con el antígeno recombinante R32LR que contiene la secuencia [NVDP(NANP)15]2LR con un suero estándar como referencia. La presencia de HBsAg se determinó mediante ELISA con un kit comercial (ETI-
5 MAK-4 DIASORIN®). Se midieron los niveles de anticuerpo anti-HBsAg mediante ELISA con un kit comercial (AUSAB EIA de Abbott). Para la determinación por IFAT se incubaron 25 µl de suero de prueba (diluciones en serie dos veces hasta 1/81920) con parásitos de *P. falciparum* en fase sanguínea fijados sobre un portaobjetos. Se revelaron reacciones positivas con
10 anticuerpo secundario marcado con FITC Evans Blue. Se calificó la mayor dilución que da fluorescencia positiva bajo un microscopio de luz UV.

Definiciones y procedimientos estadísticos

El criterio de valoración primario, evaluado en el cohorte 1, fue el tiempo para el primer episodio clínico de malaria por *P. falciparum* sintomática. Se
15 definió un episodio clínico como un niño que se presentaba ante un servicio sanitario con una temperatura de la axila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ y presencia de parasitemia en fase asexual de *P. falciparum* por encima de 2500 por µl. Se ha estimado que esta definición del caso es específica en un 91% y sensible en un 95% ¹⁵. Los criterios de valoración secundarios y terciarios incluyeron la estimación de
20 eficacia de la vacuna para diferentes definiciones de malaria clínica y examen de episodios múltiples.

Todos los ingresos hospitalarios se revisaron de forma independiente por dos grupos de facultativos con el fin de establecer un diagnóstico final, y las discrepancias se resolvían en una reunión de consenso antes de omitirlas. Se
25 definió la malaria que requería ingreso hospitalario en un niño con parasitemia

en fase asexual por *P. falciparum* cuando se valoraba que la malaria era la única causa de enfermedad o un factor de contribución significativo. La definición del caso de malaria severa se derivaba de la guía de la OMS para práctica clínica ¹⁶. Se requirió que todos los casos de malaria severa tuviesen
5 parasitemia de *P. falciparum* en fase asexual y ninguna otra causa de enfermedad más probable. La definición era una combinación de anemia por malaria severa (PCV < 15%), malaria cerebral (valoración de coma de Blantyre < 2) y enfermedad grave de otros sistemas corporales: ataques epilépticos múltiples (al menos 2 o más convulsiones generalizadas en las 24 horas
10 previas), postración (definida como incapacidad para sentarse sin ayuda), hipoglucemia (< 2,2 mmol/dl), acidosis sospechada clínicamente o colapso circulatorio.

El análisis Conforme al Protocolo (ATP) de eficacia incluyó sujetos que cumplieran todos los criterios de elección, completaron el curso de vacunación y
15 contribuyeron a la vigilancia de la eficacia. El tiempo en riesgo se ajustó por ausencias de la zona de estudio y por uso de fármaco anti-malaria, excepto en estimaciones de ingresos hospitalarios por cualquier causa. Para el análisis de episodios múltiples de malaria clínica no se consideró que un sujeto era susceptible durante los 28 días tras el episodio previo.

20 Durante el tiempo hasta el primer episodio de malaria clínica o infección por malaria, la eficacia de la vacuna se valoró usando modelos de regresión de Cox y se definió como 1 menos la relación de peligro. Se ajustó la eficacia de la vacuna para covariables predefinidas de edad, uso de red de cama, zona geográfica y distancia al centro de salud. Se investigó gráficamente la asunción
25 de riesgos proporcionales, usando una prueba basada en residuales de

Schoenfeld ¹⁷ y los modelos de Cox dependientes del tiempo ¹⁸. Para episodios múltiples de malaria clínica e ingresos hospitalarios, el efecto de grupo se valoró usando modelos de regresión de Poisson con interceptores aleatorios normales, incluyendo el tiempo en riesgo como una variable de desfase (offset). La eficacia de la vacuna se definió como 1 menos la relación de riesgo. Se registra la eficacia de la vacuna ajustada a lo largo de la prueba.

Otros análisis exploratorios incluyeron análisis en cuanto a malaria severa y malaria de hospitalización, para las que se compararon la diferencia en proporciones de niños con al menos un episodio usando la prueba exacta de Fishers. Se calculó la VE como 1 menos la relación de riesgo, con intervalo de confianza del 95% exacto ¹⁹. La diferencia en prevalencia de la anemia (PCV < 25%) y la proporción de densidades de parásito positivas a los 8½ meses se evaluaron usando la prueba exacta de Fisher. El efecto del tratamiento en los valores de hematocrito y media geométrica de las densidades positivas se evaluaron usando la prueba de Wilcoxon no paramétrica.

Se usó metodología similar en un análisis de intención de tratar (ITT). El tiempo en riesgo comenzó desde la dosis 1, no se ajustó para ausencias del zona de estudio o uso de fármacos y la estimación del efecto no se ajustó para las covariables.

Se resumieron los datos de anticuerpos anti-CS y anti-HBsAg mediante títulos medios geométricos (GMT) con IC del 95%. Se calcularon las tasas de seropositividad para títulos anti-CS (definidas como > 0,5 EU/ml). Se calcularon las tasas de seroprotección para títulos anti-HBs (definidas como ≥10 mIU/ml). Se llevaron a cabo análisis usando SAS ²⁰ y STATA ²¹.

Resultados

Los perfiles del ensayo para los cohortes 1 y 2 se muestran en las figuras 2a y 2b. Dentro de cada cohorte, la aleatorización generó grupos comparables de niños (tabla 1). Todos los indicadores sugieren que la intensidad de transmisión de la malaria era superior en la zona de estudio del cohorte 2 que en la del cohorte 1.

Seguridad de la vacuna

Las vacunas RTS,S/AS02A y de control eran seguras y bien toleradas; más del 92% de los sujetos en ambos grupos recibieron las tres dosis. Los eventos adversos que exigen ser declarados locales y generales fueron de corta duración, y en su mayor parte leves o moderados en intensidad. No fueron comunes los eventos adversos locales o generales de grado 3 y fueron de corta duración. En los grupos de RTS,S/AS02A y de control, tuvo lugar dolor en el lugar de la inyección local de modo que se limitó el movimiento del brazo tras 7 (0,2%) y 1 (0,03%) dosis respectivamente, e hinchamiento del lugar de inyección > 20 mm tras 224 (7,7%) y 14 (0,5%) dosis respectivamente. Los eventos adversos que exigen ser declarados generales (fiebre, irritabilidad, somnolencia, anorexia) que impidieron actividades normales tuvieron lugar tras 55 (1,9%) y 23 (0,8%) de las dosis en los grupos RTS,S/AS02A y de control respectivamente. Se registró al menos un evento adverso que no exige declaración en 653 sujetos (64,5%) en el grupo de RTS,S/AS02A y en 597 sujetos (59,1%) en el grupo de control. Los valores de laboratorio de seguridad permanecieron esencialmente invariables respecto del basal durante el curso del ensayo.

Había registrados 429 SAE: 180 [17,8%] en el grupo de RTS,S/AS02A

frente a 249 [24,7%] en el grupo de control. Hubo 15 fallecimientos durante el estudio: 5 [0,6%] en el grupo de RTS,S/AS02A y 10 [1,2%] en el grupo de control. Cuatro fallecidos presentaban malaria como un factor de contribución significativo, y todos ellos estaban en el grupo de control. Se juzgó que ningún evento adverso grave o fallecimiento estaba relacionado con la vacunación.

Inmunogenicidad

Los títulos de anticuerpo anti-CS pre-vacunación eran bajos en los niños del estudio. La vacuna era inmunogénica, induciendo elevados niveles de anticuerpo tras la dosis 3, decayendo durante los 6 meses hasta aproximadamente $\frac{1}{4}$ del nivel inicial, pero permaneciendo bastante por encima de los valores basales. Los niveles de anticuerpo en el grupo de control permanecieron bajos en todo el periodo de seguimiento. La vacuna también indujo niveles elevados de anticuerpos anti-HBsAg (superior al 97% de seroprotección) (tabla 2). Para ambos CS y HBsAg, la inmunogenicidad de la vacuna era superior en niños con menos de 24 meses de edad.

Eficacia de la vacuna

En el análisis ATP llevado a cabo en el cohorte 1, había 282 niños con un primer o único episodio clínico que cumplen la definición de caso primario (123 en el grupo de RTS,S/AS02A y 159 en el grupo de control), dando una estimación bruta de eficacia de la vacuna del 26,9% (IC del 95%: 7,4%-42,2%, $p = 0,009$) y una estimación ajustada del 29,9% (IC del 95%: 11%-44,8%; $p = 0,004$) (figura 3a y tabla 3). La densidad de parásitos en fase asexual entre niños con un primer episodio de malaria clínica no se vio afectado por la vacunación ya que las densidades medias geométricas en el momento de presentación eran 43 con 522/ μ l y 41 con 867 / μ l para los grupos de

RTS,S/AS02A y de control, respectivamente ($p = 0,915$).

No hubo evidencia de disminución de la eficacia como se definió en el criterio de valoración primario durante el periodo de observación de seis meses cuando se analizó usando diferentes procedimientos (prueba de la proporcionalidad de los peligros usando residuales de Schoenfeld [$p = 0,139$]). En consistencia con estos datos, en la inspección transversal a los 6½ meses tras la dosis 3, la prevalencia de parasitemia entre los receptores de RTS,S/AS02A era un 37% inferior (11,9% en RTS,S/AS02A frente a 18,9% en controles, $p < 0,001$). Las densidades de parásitos en estos niños eran similares entre receptores de RTS,S y controles (densidad de media geométrica 2271 frente a 2513; $p = 0,699$).

Pocos niños experimentaron más de un episodio y la eficacia de la vacuna para este criterio de valoración fue VE = 27,4% [IC del 95%: 6,2%-43,8%; $p = 0,014$]). La estimación de VE no cambió significativamente para las diferentes definiciones de caso basadas en los cortes de densidad del parásito (tabla 3). Un análisis de ITT de tiempo hasta enfermedad clínica a partir de la dosis 1 dio una VE del 30,2% (IC del 95%: 14,4%-43,0%; $p < 0,001$). En el análisis ATP había 26 episodios incidentes de anemia (PCV < 25%) en el grupo de RTS,S/AS02A y 36 en el grupo de control (VE = 28,2% [IC del 95%: -19,6%-56,9%, $p = 0,203$]). La prevalencia de anemia a los 8½ meses era del 0,29% en el grupo de control frente al 0,44% en el grupo de vacuna, $p = 0,686$.

En el grupo de RTS,S/AS02A había 11 niños que presentaron al menos un episodio de malaria severa mientras que en el grupo de control había 26 niños (VE = 57,7% [IC del 95%: 16,2%-80,6%; $p = 0,019$]). En el grupo de RTS,S/AS02A había 42 niños con malaria que requirieron ingreso hospitalario

frente a 62 en el grupo de control (VE = 32,3% [IC del 95%: 1,3%-53,9%; $p = 0,053$]). Había números similares de ingresos hospitalarios por cualquier otra causa entre los dos grupos (79 frente a 90; VE = 14,4% [IC del 95%: -19,7%-38,8%; $p = 0,362$]).

5 Se determinó en el cohorte 2 la evaluación de la eficacia de la vacuna en la reducción del tiempo hasta la primera infección. Había 323 niños con primer o único episodio de parasitemia por *P. falciparum* en fase asexual (157 en el grupo de RTS,S/AS02A y 166 en el grupo de control) dando una estimación de VE del 45% (IC del 95%: 31,4%-55,9%; $p < 0,001$) (figura 3b y tabla 3). La
10 densidad media de parásitos en fase asexual en el momento de la primera infección era similar para los grupos de control y RTS,S/AS02A (3950/ μ l frente a 3016/ μ l, $p = 0,354$). Usando los mismos procedimientos que los usados para valorar la persistencia de eficacia para el cohorte 1, el modelo con el mejor ajuste sugirió disminución en la eficacia de la vacuna en el tiempo, que se
15 estabilizó en aproximadamente el 40%. La prevalencia de parasitemia por *P. falciparum* asexual al final del seguimiento era significativamente inferior en el grupo de RTS,S/AS02A que en el grupo de control (52,3% frente a 65,8%; $p = 0,019$) respectivamente. La prevalencia de anemia a los 8½ meses era del 2,7% en el grupo de control y del 0,0% en el grupo de RTS,S/AS02A ($p =$
20 0,056).

 No había evidencia de una interacción entre edad y eficacia de la vacuna, sugiriendo que la eficacia no cambiaba significativamente al aumentar la edad. Sin embargo se llevó a cabo análisis adicional en subgrupo exploratorio para estimar la eficacia de la vacuna en los grupos de menor edad
25 que portaban enfermedad de malaria en su plenitud. Entre niños < 24 meses

de edad en el momento de la dosis 1, había 3 casos de malaria severa entre los receptores de RTS,S/AS02A (N = 173) mientras que había 13 casos entre los receptores de vacunas de control (N = 173) (VE = 76,9% [IC del 95%: 27,0%-96,9%, p = 0,018]). Se analizó de forma similar la incidencia del primer o
5 único episodio de malaria clínica. Había 31 y 47 episodios de malaria en niños menor edad, dando tasas de incidencia de 0,41 y 0,70 episodios PYAR en los grupos de RTS,S/AS02A y de control respectivamente (VE = 46,7% [IC del 95%: 14,8%-66,7%, p = 0,009]). La VE frente a nuevas infecciones era similar en los grupos de mayor y menor edad (44,0% frente a 46,5%).

10 La interrelación entre títulos CS y protección frente a malaria se evaluó en el cohorte 1. La relación de riesgo por aumento en 10 veces en títulos CS era 0,94 (IC del 95%: 0,66-1,33; p = 0,708); la relación de riesgo para la comparación de sujetos en el tercio superior de respuesta a CS frente a sujetos en el tercio inferior de respuesta a CS era 1,38 (IC del 95%: CI 0,89-2,12; p =
15 0,150).

Discusión

RTS,S/AS02A es la primera vacuna de subunidad para conferir protección en niños africanos de corta edad frente a la infección y a un espectro de enfermedades clínicas provocadas por *P. falciparum*. Los
20 resultados muestran que una vacuna basada en un antígeno pre-eritrocítico único que induce protección parcial frente a infección puede reducir la morbilidad, incluso en ausencia de un componente en fase sanguínea.

En niños africanos de corta edad, RTS,S/AS02A fue bien tolerada y su perfil de reactogenicidad era similar al observado en ensayos pediátricos
25 previos de esta vacuna. Los síntomas locales y generales fueron más comunes

que en el grupo de vacuna de control pero no llevaron a la retirada de los sujetos. La vacuna era segura; los niños que recibieron RTS,S/AS02A experimentaron menos eventos adversos graves de cualquier causa, hospitalizaciones y complicaciones graves de malaria, que los del grupo de control. Como se ha visto en otros ensayos de intervención, la tasa de mortalidad entre los participantes del estudio era inferior a las tasas de mortalidad antecedentes históricas en esta población ⁹.

A pesar de los elevados niveles de exposición a esporozoítos de *P. falciparum*, los niveles de anticuerpo anti CS de origen natural en esta población eran bajos. La vacuna era altamente inmunogénica, especialmente en niños menores de 24 meses. Los niveles de anticuerpo decayeron en aproximadamente el 75% durante 6 meses, pero al final del periodo de seguimiento estaban todavía bastante por encima de los niveles de pre-inmunización. Entre los receptores de RTS,S/AS02A se fracasó en detectar una relación entre el nivel de anticuerpos anti CS y el riesgo de malaria. Sin embargo, los elevados títulos alcanzados por casi todos los receptores de vacuna y la posibilidad de que pueda existir un nivel protector umbral de inmunidad relativamente bajo restringió potencialmente este análisis. También se sabe que la vacuna induce respuestas mediadas por células que se cree están involucradas en la protección, que no se midieron en este estudio ²².

La eficacia de la vacuna frente a infección era acorde con la capacidad conocida de esta vacuna pre-eritrocítica para neutralizar los esporozoítos y limitar el número de hepatocitos infectados o merozoítos de la fase hepática que penetran en el torrente sanguíneo ⁵. Los resultados también mostraron consistencia destacable entre protección frente a infección, y protección frente

a enfermedad sin complicaciones leve, ingresos hospitalarios por malaria y malaria severa. Aunque parece haber una tendencia que sugiere que la eficacia es mayor en niños de corta edad y para los criterios de valoración más graves, los intervalos de confianza para los diferentes criterios de valoración se solapan, y las diferencias observadas pueden ser debidas al azar. La protección observada frente a diferentes criterios de valoración sugiere que el criterio de valoración de infección medido de forma más fácil puede servir como un sustituto de la eficacia de la vacuna frente a enfermedad clínica.

Fue sorprendente no apreciar una diferencia significativa en casos de anemia. Aunque la tendencia era hacia un menor número de casos en los receptores de vacuna RTS,S/AS02A, las tasas de anemia por malaria durante el estudio fueron mucho menores a las esperadas y esto limitó la capacidad de detectar la eficacia de la vacuna estadísticamente significativa para este criterio de valoración. El intenso ímpetu de las madres o tutores a llevar pronto a sus niños a los servicios sanitarios en el proceso de enfermedad puede haber asegurado un tratamiento prontuario de los casos de malaria y reducido la incidencia de anemia. Además, Mozambique puso en marcha recientemente un tratamiento de primera línea más efectivo para la malaria, y los niños del ensayo que recibieron estos fármacos presentaron una eliminación más rápida de parásitos, menor recrudescencia y por lo tanto menor duración de infecciones. Cada una de estas intervenciones puede haber tenido un impacto en la incidencia de anemia observada.

Los procedimientos estadísticos usados para detectar disminución de eficacia sugirieron que había eficacia de la vacuna continuada tanto frente a nuevas infecciones como frente a enfermedad clínica a lo largo del periodo de

observación, y en la última inspección transversal había una diferencia significativa en la prevalencia de la infección. Esto está en clara oposición con los ensayos en voluntarios que no han sufrido malaria o adultos de Gambia lo que sugirió que la eficacia de la vacuna era de vida corta ^{6, 23}. Hay varias explicaciones posibles para estos resultados aparentemente en conflicto. En primer lugar, la vacuna era mucho más inmunogénica en esta población de estudio que lo que fue en adultos y las respuestas inmunes sostenidas pueden haber dado lugar a eficacia protectora persistente. En segundo lugar, el mayor nivel de exposición a esporozoítos que tuvo lugar durante este ensayo puede haber dado lugar a refuerzo natural de las respuestas inmunes protectoras no relevado por las mediciones de anticuerpo. La población del estudio permanece bajo vigilancia para controlar tanto la seguridad a largo plazo como la duración de la eficacia de la vacuna.

Uno de los hallazgos más destacables de este ensayo es la eficacia documentada frente a malaria severa del 58%, y la sugerencia de que puede ser mayor en niños de menor edad. Aunque la definición de malaria severa es objeto de discusión continua, no hay apenas duda de que la clasificación de los niños de acuerdo con la definición basada en la OMS identifique niños que están muy enfermos y en elevado riesgo de muerte.

20 Referencias

1. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future, *The Lancet Infectious Diseases* 2004;4(6):327-336.
2. Breman JG, Alilio MS, Mills A, The intolerable burden of malaria: what's new, what's needed. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71 (suplemento 2):0-i.

3. Klausner R, Alonso P. An attack on all fronts. *Nature* 2004;430(7002):930-1
4. Ballou WR, Arevalo-Herrera M, Carucci D, Richie TL, Corradin G, Diggs C, y col. Update on the clinical development of candidate malaria vaccines. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(suplemento 2): 239-247.
- 5 5. Stoute J, Slaoui M, Heppner D, Momin P, Kester K, Desmons P, y col. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. RTS,S Malaria Vaccine Evaluation Group. *N Engl J Med* 1997;336(2):86-91.
6. Bojang KA, Milligan PJM, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE, y
10 col. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia: a randomised trial. *The Lancet* 2001; 358(9297): 1927-1934.
7. Bojang KA, Olodude F, Pinder M, Ofori-Anyinam O, Vigneron L, Fitzpatrick S, Njie F, Kassanga A, Leach A, Milman J, Rabinovich R, McAdam KPWJ, Kester
15 KE, Heppner DG, Cohen JD, Tomieporth N, y Milligan PJM. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in Gambian children. Vaccine submitted.
8. Macete E, Aponte JJ, Guinovart C, Sacarlal J, Mandomando I, Espasa M, y
col. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the RTS,S/AS02A candidate
20 malaria vaccine in children aged 1 to 4 years in Mozambique. Vaccine submitted.
9. Alonso P, Saúte F, Aponte J, Gómez-Olivé F, Nhacolo A, Thomson R, y col. Manhica DSS, Mozambique. In: INDEPTH, ed. *Population and Health in Developing Countries*. Ottawa: International Development Research Centre,
25 2001: 189- 195.

10. Dame JB, Williams JL, McCutchan TF, Weber JL, Wirtz RA, Hockmeyer WT, Maloy WL, Haynes JD, Schneider I, Roberts D, y col. Structure of the gene encoding the immunodominant surface antigen on the sporozoite of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Science*. 1984;225:593-9.
- 5 11. Young JF, Hockmeyer WT, Gross M, Ballou WR, Wirtz RA, Trosper JH, Beaudoin RL, Hollingdale MR, Miller LH, Diggs CL, y col. Expression of *Plasmodium falciparum* circumsporozoite proteins in *Escherichia coli* for potential use in a human malaria vaccine. *Science* 1985;228:958-62
12. Doherty J, Pinder M, Tomieporth N, Carton C, Vigneron L, Milligan P, y col.
- 10 A phase I safety and immunogenicity trial with the candidate malaria vaccine RTS,S/SBAS2 in semi-immune adults in The Gambia. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61 (6):865-868.
13. Loscertales MP, Roca A, Ventura P, Abascassamo F, Dos Santos F, Sitaube M, y col. Epidemiology and clinical presentation of respiratory syncytial
- 15 virus infection in a rural area of southern Mozambique. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21 :148-155.
14. Alonso P, Smith T, Schellenberg J, Masanja H, Mwankusye S, Urassa H, y col. Randomised trial of efficacy of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania. *The Lancet* 1994;344:
- 20 1175-81.
15. Saúte F, Aponte J, Almeda J, Ascaso C, Abellana R, Vaz N, y col. Malaria in southern Mozambique: malariometric indicators and malaria case definition in Manhica district. in press.
16. World Health Organization. Management of severe malaria, a practical
- 25 handbook. Segunda edición, 2000. <http://mosquito.who.int/docs/hbsm.pdf>

17. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Nueva York: Springer, 2000.
18. Hess KR. Graphical methods for assessing violations of the proportional hazards assumption in Cox regression. Stat Med 1995;14(15):1707-23.
- 5 19. Cytel Software Corporation. StatXact PROCs para usuarios de SAS (versión 6). Cambridge, MA, Estados Unidos.
20. Software SAS de SAS Institue Inc. (versión 8). Cary, NC, Estados Unidos.
21. Stata Corporation. Software Stata Statistical (versión 8.0). College Station, TX, Estados Unidos 2003.
- 10 22. Sun P, Schwenk R, White K, Stoute JA, Cohen J, Ballou WR, Voss G, Kester KE, Heppner DG, Krzych U. Protective immunity induced with malaria vaccine, RTS,S, is linked to Plasmodium falciparum circumsporozoite protein-specific CD4(+) and CD8(+) T cells producing IFN-gamma. J Immunol. 2003 15 de diciembre; 171(12): 6961-7.
- 15 23. Stoute, JA, Kester KE, Krzych U, Welde BT, Hall T, White K, Glenn G, Ockenhouse CF, Garçon N, Schwenk R, Lanar DE, Momin P, Golenda C, Slaoui M, Wortmann G, Cohen J, Ballou WR. Long Term Efficacy and Immune Responses Following Immunization with the RTS,S Malaria Vaccine. J. Infect Dis 178: 1139-44; 1998.

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

5

1. El uso de un antígeno de *Plasmodium* que se expresa en la fase pre-eritrocítica, en la preparación de un medicamento para la vacunación contra enfermedad de malaria severa, en combinación con un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la población diana es niños menores de 5 años de edad.

15

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que la población diana es niños entre 1 y 4.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el antígeno se selecciona del grupo constituido por CS, LSA-1, LSA-3, AMA-1, Exp-1 o un fragmento inmunogénico de los mismos.

20

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el antígeno es un antígeno de esporozoito condensado con el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

25

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que

el antígeno de esporozoito es la proteína circunsporozoito (CS) o un fragmento inmunogénico de la misma.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la proteína CS o
5 fragmento está en la forma de una proteína híbrida que comprende
sustancialmente toda la parte C terminal de la proteína CS del *Plasmodium*,
cuatro o más repeticiones en tándem de la región inmunodominante de la
proteína CS y el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).
- 10 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la proteína híbrida
comprende una secuencia de la proteína CS de *P. falciparum* sustancialmente
como corresponde a los aminoácidos 207 a 395 de la proteína CS del clon 3D7
de la cepa NF54 de *P. falciparum* condensados en fase mediante un conector
lineal con el extremo N terminal del HBsAg.
- 15 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la proteína híbrida
es RTS.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la RTS está en la
20 forma de partículas de RTS,S mixtas.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la cantidad de
RTS,S es 25 µg por dosis.
- 25 12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en

el que el antígeno se usa en combinación con un adyuvante que es un estimulador preferencial de una respuesta celular Th1.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el adyuvante
5 comprende 3D-MPL, QS21 o una combinación de 3D-MPL y QS21.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el adyuvante comprende además una emulsión aceite en agua.

10 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el adyuvante comprende además liposomas.

Figura 1 Diseño del estudio de criterios de valoración de eficacia primaria

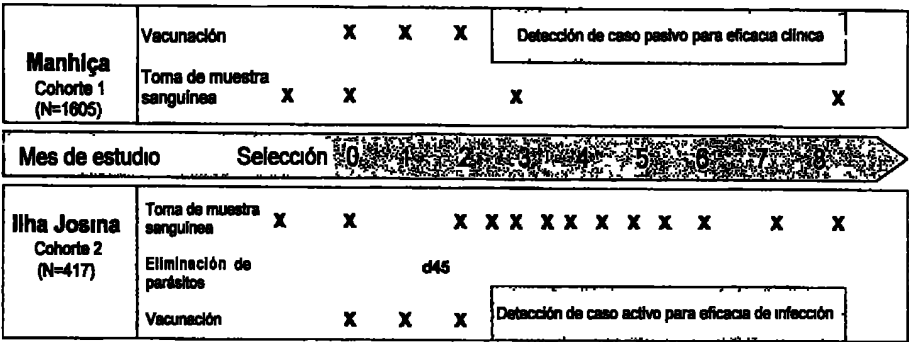


Figura 2a. Perfil de ensayo Cohorte 1

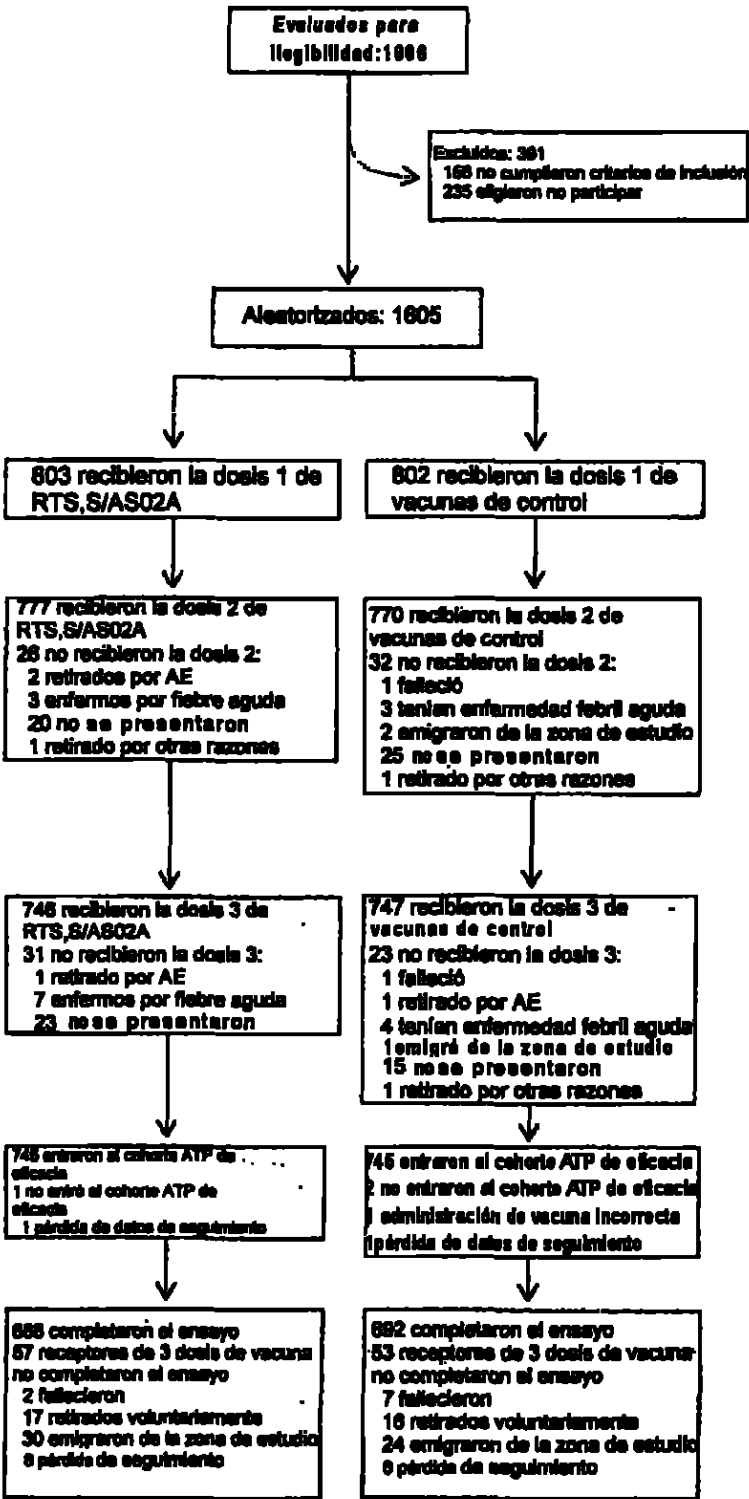


Figura 2b. Perfil de ensayo cohorte 2

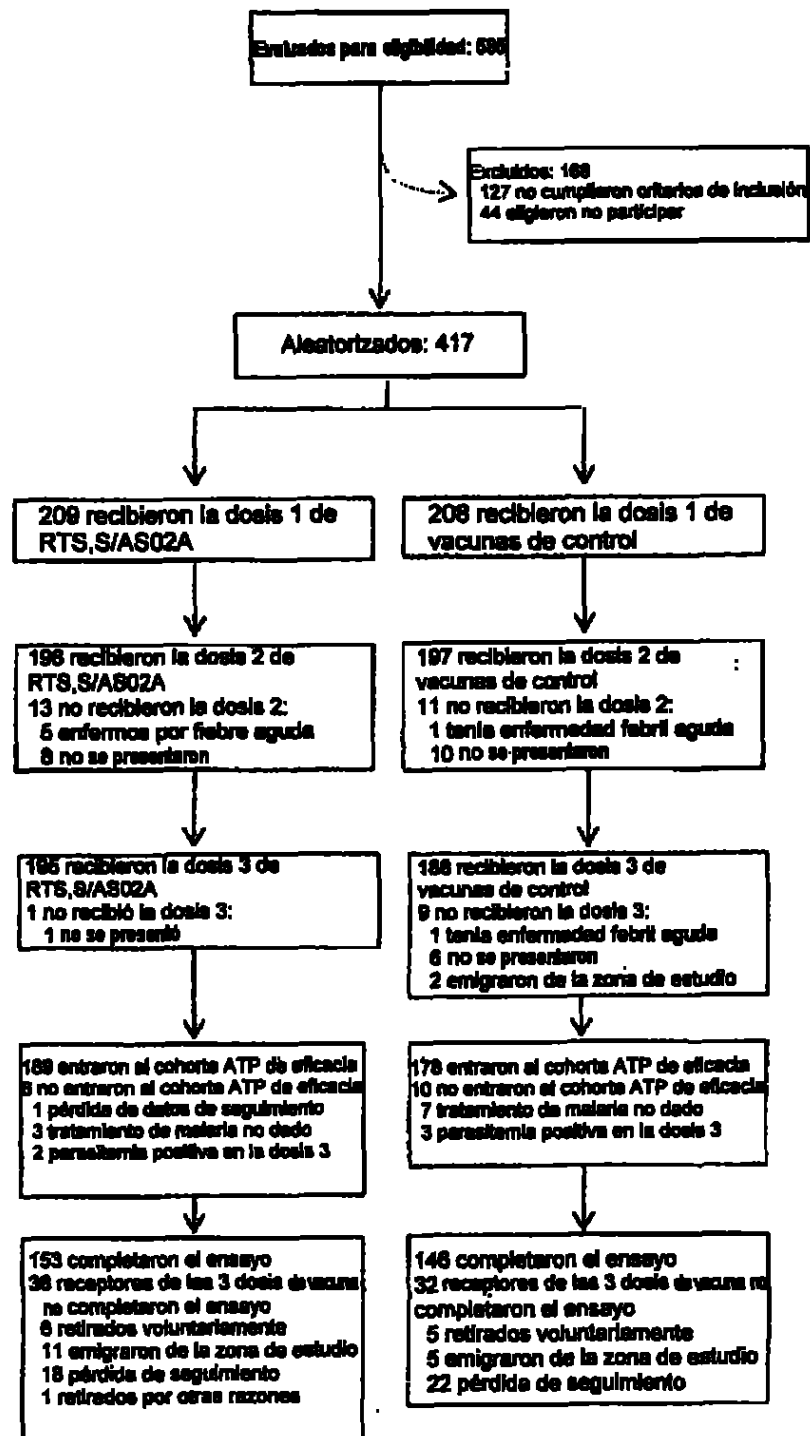


Figura 3a Curva de Kaplan-Meier para la proporción de niños con al menos un episodio de malaria clínica

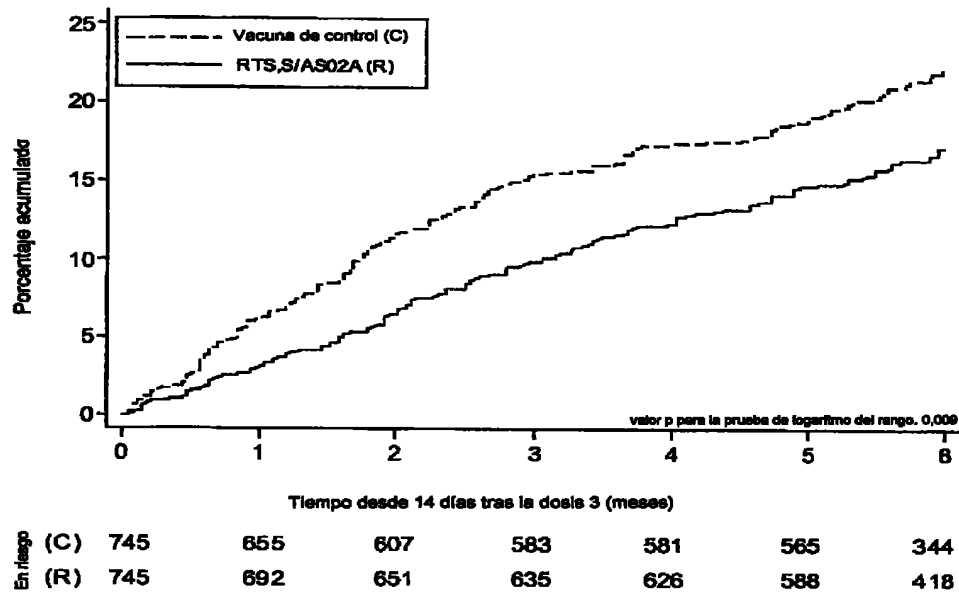


Figura 3b Curva de Kaplan-Meier para la proporción de niños con al menos un episodio de infección por malaria

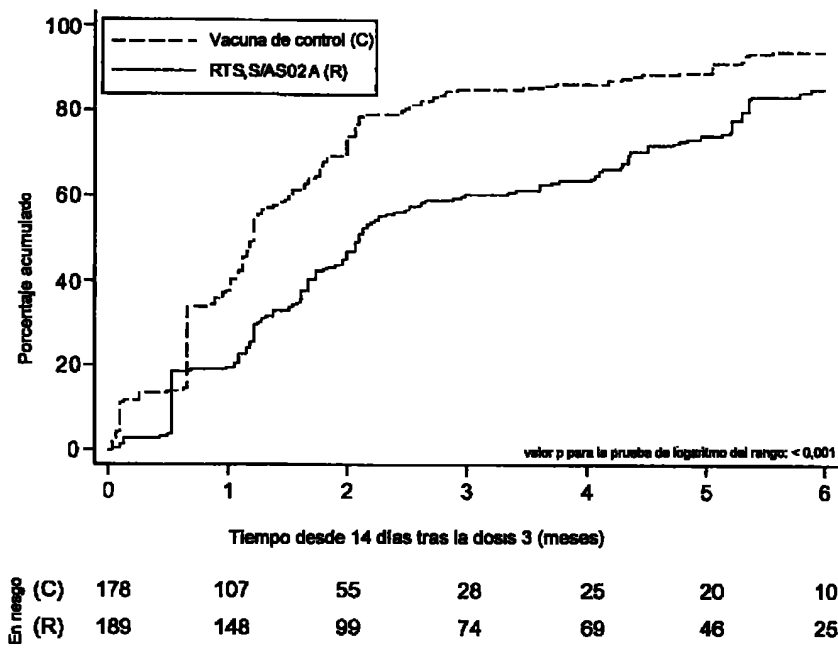


Tabla 1 Características basales

	Cohorte 1		Cohorte 2	
	Vacuna de control (n = 745)	RTS,S/AS02A (n = 745)	Vacuna de control (n = 748)	RTS,S/AS02A (n = 189)
Edad media (DT) a la primera dosis (meses)	38,4 (13,4)	38,0 (13,9)	35,2 (13,2)	38,0 (12,7)
Distancia media (DT) a instalación sanitaria (km)	1,8 (1,1)	1,8 (1,1)	1,8 (1,1)	1,8 (1,2)
Media (DT) de valoración z de peso por altura	0,0 (1,2)	-0,1 (1,3)	0,1 (1,1)	0,1 (1,1)
Media geométrica (IC del 95%) IFAT*	2501 (2080-3008)	2527 (2119-3013)	25844 (21309-31588)	28204 (21125-32503)
Uso de red en la cama				
Si	33 (4%)	30 (4%)	37 (21%)	43 (23%)
No	712 (96%)	715 (96%)	141 (79%)	146 (77%)
Seroestatus de HBsAg				
Positivo	34 (5%)	22 (3%)	8 (4%)	9 (5%)
Negativo	710 (95%)	720 (97%)	170 (96%)	180 (95%)
Sin datos	1 (0%)	3 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Espionomegalla (valoración de Hackett)				
0	683 (92%)	688 (92%)	135 (76%)	148 (78%)
1	39 (5%)	31 (4%)	23 (13%)	24 (13%)
2-5	22 (3%)	26 (3%)	20 (11%)	15 (8%)
Sin datos	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)

* Sin datos en un sujeto de cada grupo del cohorte 1

Tabla 2 Títulos de anticuerpo anti-CS y anti-HBsAg

Media geométrica Título/Tiempo	Vacuna de control			RTS,S/AS02A		
	n	Valor	(IC del 95%)	n	Valor	(CI del 95%)
GMT Anti CS en menores de 24 meses						
Basal	130	0,3	(0,3, 0,3)	144	0 3	(0 3 0 3)
30 días después de la dosis 3	130	0,3	(0 3 0,3)	144	273 9	(228,7, 328 1)
180 días después de la dosis 3	130	0 3	(0 3, 0 3)	144	52 0	(42,6, 63,4)
GMT Anti CS en mayores de 24 meses						
Basal	454	0 3	(0 3, 0 3)	457	0,3	(0,3, 0,3)
30 días después de la dosis 3	454	0,3	(0,3, 0,4)	457	158 1	(141 9 178 2)
180 días después de la dosis 3	454	0 3	(0 3 0 4)	457	40 4	(35,9, 45,5)
GMT Anti HBsAg en menores de 24 meses						
Basal	42	92 4	(47 1, 181 1)	44	82 9	(37,5, 105,4)
30 días después de la dosis 3	33	67 7	(33 9, 135 4)	41	51036,4	(27918,9 93291,8)
180 días después de la dosis 3	31	40 1	(21,1, 76,4)	33	13642 0	(7342 2 25347 1)
GMT Anti HBsAg en mayores de 24 meses						
Basal	142	9,0	(7,2, 11,2)	148	9 1	(7 3, 11 4)
30 días después de la dosis 3	118	349 9	(236 7 517 0)	134	11388 6	(8518,9, 15171,6)
180 días después de la dosis 3	115	153 5	(110 6, 213 0)	121	4556 4	(3499,8 5932,1)
Títulos anti CS medidos en el cohorte 1 Títulos Anti HBsAg medidos en el cohorte 2						

16/1

Tabla 3 Frecuencia de resultados relevantes

Resultado	Vacuna de control			RTS,S/AS02A			Eficacia de la vacuna (IC del 95%)	p
	Eventos	PYAR	Tasa	Eventos	PYAR	Tasa		
Malaria Clínica (Cohorte 1)								
<i>(745 niños en el grupo de vacuna de control, 745 niños en el grupo de RTS,S/AS02A)</i>								
Primer o único episodio de fiebre y parasitemia > 2500/µl	159	302,92	0,52	123	321,58	0,38	29,9% (11,0%, 44,8%)	0,004
- Primer o único episodio de fiebre y parasitemia > 0/µl	176	300,46	0,59	137	318,06	0,43	28,6% (10,4%, 43,1%)	0,004
Primer o único episodio de fiebre o historial de fiebre y parasitemia > 0/µl	251	284,33	0,88	188	309,01	0,61	33,8% (19,7%, 45,3%)	< 0,001
Primer o único episodio de fiebre y parasitemia > 15000/µl	138	307,83	0,45	104	324,54	0,32	31,7% (11,5%, 47,2%)	0,004
Primer o único episodio de fiebre y parasitemia > 100000/µl	44	324,90	40	40	335,28	0,12	16,4% (-29,1%, 45,9%)	0,419
Múltiples episodios de fiebre y parasitemia > 2500/µl	190	330,10	0,58	153	340,96	0,45	27,4% (6,2%, 43,8%)	0,014
Infección por malaria (Cohorte 2)								
<i>(178 niños en el grupo de vacuna de control 189 niños en el grupo de RTS,S/AS02A)</i>								
- Primer o único episodio de parasitemia > 0	166	25,86	6,42	157	45,04	3,49	45,0% (31,4%, 55,9%)	< 0,001
PYAR = persona-años en riesgo. Estimaciones de eficacia de la vacuna ajustadas a la edad en basal, uso de red en la cama en el basal, distancia a la instalación sanitaria y región geográfica								

10/1

PATENTE DE INVENCION **[x]** **MODELO DE UTILIDAD** **[]**

- | | | |
|---|---|----------|
| ◆ | Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [x] 1 |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [x] 1 |
| ◆ | Descripción de la invención | [x] 48 |
| ◆ | Dibujos de ser estos pertinentes | [X] 94 |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [x] 2 |

COMPLETA [x] INCOMPLETA []

◆	Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	[]
◆	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]
◆	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	[]
◆	Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]

COMPLETA [] **INCOMPLETA []**

◆	Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado	[]
◆	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]
◆	Representación gráfica del esquema trazado	[]
◆	Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

101

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 32109
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/00995
	Fecha inicio fase nacional	16/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

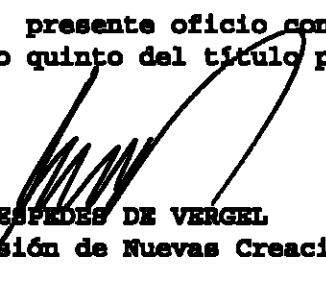
. 8886

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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.


ALIX CARMENZA CEPEDÉZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 JUL 2007
adpall