

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT

Suvaxyn PRRS MLV lyophilisate and solvent for suspension for injection for pigs

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dose (2 ml) contains:

Lyophilisate:

Active substance:

Modified live PRRSV*, strain 96V198: $10^{2.2} - 10^{5.2}$ CCID₅₀**

* Porcine respiratory and reproductive syndrome virus

** Cell culture infectious dose 50%

Solvent:

Sodium chloride 0.9% solution: qs 1 dose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Lyophilisate and solvent for suspension for injection.

Lyophilisate: off-white freeze-dried pellet.

Solvent: clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Target species

Pigs (pigs for fattening, gilts and sows)

4.2 Indications for use, specifying the target species

For active immunisation of clinically healthy pigs from 1 day of age in a porcine respiratory and reproductive syndrome (PRRS) virus contaminated environment, to reduce viraemia and nasal shedding caused by infection with European strains of PRRS virus (genotype 1).

Onset of immunity: 21 days after vaccination.

Duration of immunity: 26 weeks after vaccination.

Fattening pigs:

In addition, vaccination of seronegative 1-day-old piglets was demonstrated to significantly reduce lung lesions against challenge administered at 26 weeks post vaccination. Vaccination of seronegative 2-week-old piglets was demonstrated to significantly reduce lung lesions and oral shedding against challenge administered at 28 days and at 16 weeks post-vaccination.

Gilts and sows:

In addition, pre-pregnancy vaccination of clinically healthy gilts and sows, non-PRRS virus-naïve (i.e. either previously immunised against PRRS virus via vaccination or exposed to PRRS virus via field

infection) or PRRS virus-naïve, was demonstrated to reduce the transplacental infection caused by PRRS virus during the last third of pregnancy, and to reduce the associated negative impact on reproductive performance (reduction of the occurrence of stillbirths, of piglet viraemia at birth and at weaning, of lung lesions and of viral load in lungs in piglets at weaning).

4.3 Contraindications

Do not use in herds where European PRRS virus has not been detected by reliable diagnostic methods.

Do not use in boars producing semen, as PRRS virus can be shed in semen.

Do not use in PRRS virus-naïve pregnant gilts and sows in the second half of gestation because the vaccine strain may cross the placenta. The administration of the vaccine to pregnant PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of gestation may have an impact on their reproductive performance.

4.4 Special warnings for each target species

Vaccinate healthy animals only.

4.5 Special precautions for use

Special precautions for use in animals

Care should be taken to avoid the introduction of the vaccine strain into an area where PRRS virus is not already present.

Vaccinated animals may excrete the vaccine strain for more than 16 weeks following vaccination. The vaccine strain can spread to in contact pigs. The most common spreading route is via direct contact but spreading via contaminated objects or via the air cannot be excluded.

Special precautions should be taken to avoid spreading of the vaccine strain to unvaccinated animals (e.g. PRRS virus-naïve pregnant gilts and sows in second half of gestation) that should remain free from PRRS virus.

It is advised to vaccinate all target pigs within a herd from the earliest recommended age onwards. Newly introduced PRRS virus-naïve animals (e.g. replacement gilts from PRRS virus-negative herds) should be vaccinated prior to pregnancy.

Special precautions to be taken by the person administering the veterinary medicinal product to animals

None.

4.6 Adverse reactions (frequency and seriousness)

A transient increase in rectal temperature (0.5 °C on average, and up to 1.4 °C individually) may very commonly occur within 4 days after vaccination. Local reactions in the form of swellings are common and resolve spontaneously within 3 days. The area of local tissue reaction is in general below 2 cm in diameter. Anaphylactic-type reactions (vomiting, tremors and/or mild depression) may uncommonly occur in piglets shortly after vaccination. These resolve without treatment within few hours.

A minor and transient increase in rectal temperature (0.2 °C on average, and up to 1.0 °C individually) may very commonly occur 4 hours post vaccination in pre-breeding PRRS virus-naïve gilts and sows. Local reactions in the form of swellings are very common and resolve spontaneously within 5 days. The area of local tissue reaction is in general below 0.5 cm in diameter.

A minor and transient increase in rectal temperature (0.8 °C on average, and up to 1.0 °C individually) may very commonly occur 4 hours post vaccination in PRRS virus-naïve gilts and sows in the first half of gestation. Local reactions in the form of swellings are very common and resolve spontaneously within 9 days. The area of local tissue reaction is in general below 1.4 cm in diameter.

A minor and transient increase in rectal temperature (0.4 °C on average, and up to 0.6 °C individually) may very commonly occur 4 hours post vaccination in non-PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of gestation. Local reactions in the form of swellings are very common and resolve spontaneously within 32 days. The area of local tissue reaction is in general below 5 cm in diameter.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention:

- very common (more than 1 in 10 animals treated displaying adverse reaction(s))
- common (more than 1 but less than 10 animals in 100 animals treated)
- uncommon (more than 1 but less than 10 animals in 1,000 animals treated)
- rare (more than 1 but less than 10 animals in 10,000 animals treated)
- very rare (less than 1 animal in 10,000 animals treated, including isolated reports).

4.7 Use during pregnancy, lactation or lay

Pregnancy:

Can be used in PRRS virus-naïve gilts and sows pre-breeding or in the first half of gestation.

Can be used in non-PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of gestation.

Lactation:

The safety of the vaccine has not been established during lactation.

4.8 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

No information is available on the safety and efficacy of this vaccine when used with any other veterinary medicinal product.

A decision to use this vaccine before or after any other veterinary medicinal product therefore needs to be made on a case by case basis.

4.9 Amounts to be administered and administration route

Intramuscular use.

Reconstitute the lyophilisate with the supplied solvent. In cases where the vials containing the solvent and the lyophilisate are stored separately, verify prior to reconstituting the lyophilisate that the lot number mentioned on the vial containing the solvent is identical to the lot number mentioned on the vial containing the lyophilisate. Transfer approximately 5 ml of solvent to the vial containing the lyophilisate and ensure complete reconstitution. Transfer back the reconstituted solution into the solvent vial (containing the remaining solvent): 25 doses are reconstituted into 50 ml solvent, 50 doses are reconstituted into 100 ml solvent, and 125 doses are reconstituted into 250 ml solvent.

Dosage:

2 ml in the neck.

Vaccination schedule:

Pigs for fattening: A single dose of 2 ml is given to pigs from 1 day of age onwards.

Gilts and sows: A single dose of 2 ml is given prior to introduction into the sow herd, approximately 4 weeks prior to breeding. A single booster dose is given every 6 months.

Mass vaccination can be used in herds in which the prevalence of European PRRS virus has been established.

Use sterile syringes and needles.

The use of a multi-dosing syringe is recommended. Use vaccination devices according to the manufacturer's instructions. Needles for administration should be appropriate for the size of the pig.

4.10 Overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes), if necessary

Upon administration of a 10-fold overdose in piglets, anaphylactic-type reactions (tremor, apathy and/or vomiting) were very commonly observed shortly after vaccination; these signs resolved without treatment within a few hours. A transient increase in rectal temperature (0.3 °C on average, and up to 1.2 °C individually) very commonly occurred 24 hours post vaccination. Local reactions, in the form of soft/hard swelling (below or equal to 0.7 cm diameter) without heat or pain, were very commonly observed at the injection site and resolved within 5 days.

The administration of a 10-fold overdose to PRRS virus-naïve pre-breeding or pregnant gilts and sows in the first or second half of pregnancy induced similar adverse reactions as those described under section 4.6. The maximum size of the local reactions was bigger (2 cm) and the maximum duration was in general longer (up to 9 days in pre-breeding sows).

After the administration of a 10-fold overdose to non-PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of pregnancy a transient increase in rectal temperature (0.3 °C on average, and up to 0.6 °C individually) occurred 4 hours post vaccination. A local reaction involving transiently the whole neck region was very commonly observed (red-purple dark, erythematous swelling, causing itching, vesicle formation, increased local temperature, and, occasionally, pain). The reaction evolved to form hard tissue and formation of a scab, which very commonly lasted up to more than 44 days.

4.11 Withdrawal period

Zero days.

5. IMMUNOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: immunologicals for Suidae, live viral vaccines.
ATCvet code: QI09AD03.

The vaccine contains a modified live PRRS virus (genotype 1, subtype 1). It stimulates active immunity against PRRS virus. Vaccine efficacy has been demonstrated in laboratory vaccination and challenge studies using a genotype 1 subtype 1 strain.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lyophilisate:

Dextran 40
Casein hydrolysate
Lactose monohydrate
Sorbitol 70% (solution)
Sodium hydroxide
Water for injections
Dilution medium

Solvent:

Sodium chloride
Water for injections

6.2 Major incompatibilities

Do not mix with any other veterinary medicinal product.

6.3 Shelf life

Shelf life of the veterinary medicinal product as packaged for sale: 2 years.

Shelf life after reconstitution: use immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (2 °C – 8 °C).

The solvent may be stored outside a refrigerator at 15 °C – 25 °C.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

Do not freeze.

Protect from light.

6.5 Nature and composition of immediate packaging

Vaccine (lyophilisate):

Ph. Eur. Type 1 hydrolytic glass vials of 15 ml (25, 50 or 125 doses), with a bromobutyl elastomer closure and sealed with an aluminium cap.

Solvent:

High-density polyethylene (HDPE) vials of 50, 100 or 250 ml of solvent, with a chlorobutyl elastomer closure and sealed with an aluminium cap.

Cardboard box of 1 vial of 15 ml (25 doses) and 1 vial of 50 ml of solvent.

Cardboard box of 1 vial of 15 ml (50 doses) and 1 vial of 100 ml of solvent.

Cardboard box of 1 vial of 15 ml (125 doses) and 1 vial of 250 ml of solvent.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for the disposal of unused veterinary medicinal product or waste material derived from the use of such products, if appropriate

Any unused veterinary medicinal product or waste materials derived from such veterinary medicinal product should be disposed of in accordance with the local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/2/17/215/001–003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 24/08/2017.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this veterinary medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu/>).

PROHIBITION OF SALE, SUPPLY AND/OR USE

Any person intending to manufacture, import, possess, sell, supply and use this veterinary medicinal product must first consult the relevant Member State's competent authority on the current vaccination policies, as these activities may be prohibited in a Member State on the whole or part of its territory pursuant to national legislation.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. STATEMENT OF THE MRLs**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Veterinary medicinal product subject to prescription.

According to Article 71 of Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council as amended, a Member State may, in accordance with its national legislation, prohibit the manufacture, import, possession, sale, supply and/or use of immunological veterinary medicinal products on the whole or part of its territory if it is established that:

- a) the administration of the product to animals will interfere with the implementation of a national programme for the diagnosis, control or eradication of animal diseases, or will cause difficulties in certifying the absence of contamination in live animals or in foodstuffs or other products obtained from treated animals.
- b) the disease to which the product is intended to confer immunity is largely absent from the territory in question.

C. STATEMENT OF THE MRLs

The active substance being a principle of biological origin intended to produce active immunity is not within the scope of Regulation (EC) No 470/2009.

The excipients listed in section 6.1 of the SPC are either allowed substances for which table 1 of the annex to Commission Regulation (EU) No 37/2010 indicates that no MRLs are required or considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No 470/2009 when used as in this veterinary medicinal product.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGE**Cardboard box (25, 50 and 125 doses)****1. NAME OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT**

Suvaxyn PRRS MLV lyophilisate and solvent for suspension for injection for pigs

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCES

Each dose (2 ml) contains:

Modified live PRRSV, strain 96V198: $10^{2.2} - 10^{5.2}$ CCID₅₀**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Lyophilisate and solvent for suspension for injection

4. PACKAGE SIZE

25 doses

50 doses

125 doses

5. TARGET SPECIES

Pigs (pigs for fattening, gilts and sows).

**6. INDICATION(S)****7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Intramuscular use.

Read the package leaflet before use.

8. WITHDRAWAL PERIOD(S)

Withdrawal period: Zero days.

9. SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

10. EXPIRY DATE

EXP {month/year}

Once reconstituted use immediately.

11. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store and transport refrigerated.

The solvent may be stored outside a refrigerator at 15 °C – 25 °C.

Do not freeze. Protect from light.

12. SPECIAL PRECAUTIONS FOR THE DISPOSAL OF UNUSED PRODUCTS OR WASTE MATERIALS, IF ANY

Disposal: read package leaflet.

13. THE WORDS “FOR ANIMAL TREATMENT ONLY” AND CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

For animal treatment only.

To be supplied only on veterinary prescription.

14. THE WORDS “KEEP OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN”

Keep out of the sight and reach of children.

15. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

16. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/2/17/215/001 (50 ml)

EU/2/17/215/002 (100 ml)

EU/2/17/215/003 (250 ml)

17. MANUFACTURER'S BATCH NUMBER

Lot: {number}

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGE**HDPE vials (100 ml or 250 ml)****1. NAME OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT**

Suvaxyn PRRS MLV solvent for suspension for injection for pigs

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCES

Sodium chloride 0.9% solution

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solvent for suspension for injection

4. PACKAGE SIZE

100 ml

250 ml

5. TARGET SPECIES

Pigs (pigs for fattening, gilts and sows).

**6. INDICATION(S)****7. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

IM

8. WITHDRAWAL PERIOD(S)

Withdrawal period: Zero days.

9. SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Read the package leaflet before use.

10. EXPIRY DATE

EXP {month/year}

Once broached use immediately.

11. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**12. SPECIAL PRECAUTIONS FOR THE DISPOSAL OF UNUSED PRODUCTS OR WASTE MATERIALS, IF ANY****13. THE WORDS “FOR ANIMAL TREATMENT ONLY” AND CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE, IF APPLICABLE**

For animal treatment only.

14. THE WORDS “KEEP OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN”

Keep out of the sight and reach of children.

15. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

16. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/2/17/215/002 (100 ml)

EU/2/17/215/003 (250 ml)

17. MANUFACTURER’S BATCH NUMBER

Lot: {number}

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**HDPE vials (50 ml)****1. NAME OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT**

Suvaxyn PRRS MLV solvent for suspension for injection for pigs

**2. QUANTITY OF THE ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Sodium chloride 0.9% solution

3. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY NUMBER OF DOSES

50 ml

4. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IM

5. WITHDRAWAL PERIOD(S)

Withdrawal period: Zero days.

6. BATCH NUMBER

Lot: {number}

7. EXPIRY DATE

EXP {month/year}

Once broached use immediately.

8. THE WORDS “FOR ANIMAL TREATMENT ONLY”

For animal treatment only.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Glass vials (15 ml, containing 25, 50 or 125 doses)

1. NAME OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT

Suvaxyn PRRS MLV lyophilisate for suspension for injection for pigs

**2. QUANTITY OF THE ACTIVE SUBSTANCES**

Modified live PRRSV, strain 96V198: $10^{2.2} - 10^{5.2}$ CCID₅₀

3. CONTENTS BY WEIGHT, VOLUME OR BY NUMBER OF DOSES

25 doses

50 doses

125 doses

4. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IM

5. WITHDRAWAL PERIOD(S)

Withdrawal period: Zero days.

6. BATCH NUMBER

Lot {number}

7. EXPIRY DATE

EXP {month/year}

Once broached use immediately.

8. THE WORDS “FOR ANIMAL TREATMENT ONLY”

For animal treatment only.

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET:
Suvaxyn PRRS MLV lyophilisate and solvent for suspension for injection for pigs

1. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER AND OF THE MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE, IF DIFFERENT

Marketing authorization holder and manufacturer responsible for batch release:

Zoetis Belgium SA
Rue Laid Burniat 1
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIUM

2. NAME OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCT

Suvaxyn PRRS MLV lyophilisate and solvent for suspension for injection for pigs

3. STATEMENT OF THE ACTIVE SUBSTANCE(S) AND OTHER INGREDIENT(S)

Each dose (2 ml) contains:

Lyophilisate:

Active substance:

Modified live PRRSV*, strain 96V198: $10^{2.2} - 10^{5.2}$ CCID₅₀**

* Porcine respiratory and reproductive syndrome virus

** Cell culture infectious dose 50%

Solvent:

Sodium chloride 0.9% solution: qs 1 dose.

Lyophilisate: off-white freeze-dried pellet.

Solvent: clear, colourless solution.

4. INDICATION(S)

For active immunisation of clinically healthy pigs from 1 day of age in a porcine respiratory and reproductive syndrome (PRRS) virus contaminated environment, to reduce viraemia and nasal shedding caused by infection with European strains of PRRS virus (genotype 1).

Onset of immunity: 21 days after vaccination.

Duration of immunity: 26 weeks after vaccination.

Fattening pigs:

In addition, vaccination of seronegative 1-day-old piglets was demonstrated to significantly reduce lung lesions against challenge administered at 26 weeks post vaccination. Vaccination of seronegative 2-weeks-old piglets was demonstrated to significantly reduce lung lesions and oral shedding against challenge administered at 28 days and at 16 weeks post-vaccination.

Gilts and sows:

In addition, pre-pregnancy vaccination of clinically healthy gilts and sows, non-PRRS virus-naïve (i.e. either previously immunised against PRRS virus via vaccination or exposed to PRRS virus via field infection) or PRRS virus-naïve, was demonstrated to reduce the transplacental infection caused by PRRS virus during the last third of pregnancy, and to reduce the associated negative impact on reproductive performance (reduction of the occurrence of stillbirths, of piglet viraemia at birth and at weaning, of lung lesions and of viral load in lungs in piglets at weaning).

5. CONTRAINDICATIONS

Do not use in herds where European PRRS virus has not been detected by reliable diagnostic methods.

Do not use in boars producing semen, as PRRS virus can be shed in semen.

Do not use in PRRS virus-naïve pregnant gilts and sows in the second half of gestation because the vaccine strain may cross the placenta. The administration of the vaccine to pregnant PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of gestation may have an impact on their reproductive performance.

6. ADVERSE REACTIONS

A transient increase in rectal temperature (0.5 °C on average, and up to 1.4 °C individually) may very commonly occur within 4 days after vaccination. Local reactions in the form of swellings are common and resolve spontaneously within 3 days. The area of local tissue reaction is in general below 2 cm in diameter. Anaphylactic-type reactions (vomiting, tremors and/or mild depression) may uncommonly occur in piglets shortly after vaccination. These resolve without treatment within few hours.

A minor and transient increase in rectal temperature (0.2 °C on average, and up to 1.0 °C individually) may very commonly occur 4 hours post vaccination in pre-breeding PRRS virus-naïve gilts and sows. Local reactions in the form of swellings are very common and resolve spontaneously within 5 days. The area of local tissue reaction is in general below 0.5 cm in diameter.

A minor and transient increase in rectal temperature (0.8 °C on average, and up to 1.0 °C individually) may very commonly occur 4 hours post vaccination in PRRS virus-naïve gilts and sows in the first half of gestation. Local reactions in the form of swellings are very common and resolve spontaneously within 9 days. The area of local tissue reaction is in general below 1.4 cm in diameter.

A minor and transient increase in rectal temperature (0.4 °C on average, and up to 0.6 °C individually) may very commonly occur 4 hours post vaccination in non-PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of gestation. Local reactions in the form of swellings are very common and resolve spontaneously within 32 days. The area of local tissue reaction is in general below 5 cm in diameter.

- The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (more than 1 in 10 animals treated displaying adverse reaction(s))
- common (more than 1 but less than 10 animals in 100 animals treated)
- uncommon (more than 1 but less than 10 animals in 1,000 animals treated)
- rare (more than 1 but less than 10 animals in 10,000 animals treated)
- very rare (less than 1 animal in 10,000 animals treated, including isolated reports).

If you notice any side effects, even those not already listed in this package leaflet or you think that the medicine has not worked, please inform your veterinary surgeon.

7. TARGET SPECIES

Pigs (pigs for fattening, gilts and sows).



8. DOSAGE FOR EACH SPECIES, ROUTE(S) AND METHOD OF ADMINISTRATION

Intramuscular injection: 2 ml in the neck.

Pigs for fattening: A single dose of 2 ml is given to pigs from 1 day of age onwards.

Gilts and sows: A single dose of 2 ml is given prior to introduction into the sow herd, approximately 4 weeks prior to breeding. A single booster dose is given every 6 months.

9. ADVICE ON CORRECT ADMINISTRATION

Reconstitute the lyophilisate with the supplied solvent. In cases where the vials containing the solvent and the lyophilisate are stored separately, verify prior to reconstituting the lyophilisate that the lot number mentioned on the vial containing the solvent is identical to the lot number mentioned on the vial containing the lyophilisate. Transfer approximately 5 ml of solvent to the vial containing the lyophilisate and ensure complete reconstitution. Transfer back the reconstituted solution into the solvent vial (containing the remaining solvent): 25 doses are reconstituted into 50 ml solvent, 50 doses are reconstituted into 100 ml solvent, and 125 doses are reconstituted into 250 ml solvent.

Mass vaccination can be used in herds in which the prevalence of European PRRS virus has been established.

Use sterile syringes and needles.

The use of a multi-dosing syringe is recommended. Use vaccination devices according to the manufacturer's instructions.

Needles for administration should be appropriate for the size of the pig.

10. WITHDRAWAL PERIOD(S)

Zero days.

11. SPECIAL STORAGE PRECAUTIONS

Keep out of the sight and reach of children. Store and transport refrigerated (2 °C – 8 °C). The solvent may be stored outside a refrigerator at 15 °C – 25 °C.

Do not freeze.

Protect from light.

Do not use this veterinary medicinal product after the expiry date which is stated on the carton and the vial after EXP.

Shelf life after reconstitution: use immediately.

12. SPECIAL WARNING(S)

Special warnings for each target species:

Vaccinate healthy animals only.

Special warnings for use in animals:

Care should be taken to avoid the introduction of the vaccine strain into an area where PRRS virus is not already present.

Vaccinated animals may excrete the vaccine strain for more than 16 weeks following vaccination. The vaccine strain can spread to in contact pigs. The most common spreading route is via direct contact but spreading via contaminated objects or via the air cannot be excluded.

Special precautions should be taken to avoid spreading of the vaccine strain to unvaccinated animals (e.g. PRRS virus-naïve pregnant gilts and sows in second half of gestation) that should remain free from PRRS virus.

Newly introduced PRRS virus-naïve animals (e.g. replacement gilts from PRRS virus-negative herds) should be vaccinated prior to pregnancy.

It is advised to vaccinate all target pigs within a herd from the earliest recommended age onwards.

Pregnancy:

Can be used in PRRS virus-naïve gilts and sows pre-breeding or in the first half of gestation.

Can be used in non-PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of gestation.

Lactation:

The safety of the vaccine has not been established during lactation.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

No information is available on the safety and efficacy of this vaccine when used with any other veterinary medicinal product. A decision to use this vaccine before or after any other veterinary medicinal product therefore needs to be made on a case by case basis.

Overdose (symptoms, emergency procedures, antidotes):

Upon administration of a 10-fold overdose in piglets, anaphylactic-type reactions (tremor, apathy and/or vomiting) were very commonly observed shortly after vaccination; these signs resolved without treatment within a few hours. A transient increase in rectal temperature (0.3 °C on average, and up to 1.2 °C individually) very commonly occurred 24 hours post vaccination. Local reactions, in the form of soft/hard swelling (below or equal to 0.7 cm diameter) without heat or pain, were very commonly observed at the injection site and resolved within 5 days.

The administration of a 10-fold overdose to PRRS virus-naïve pre-breeding or pregnant gilts and sows in the first or second half of pregnancy induced similar adverse reactions as those described under section 6. The maximum size of the local reactions was bigger (2 cm) and the maximum duration was in general longer (up to 9 days in pre-breeding sows).

After the administration of a 10-fold overdose to non-PRRS virus-naïve gilts and sows in the second half of pregnancy a transient increase in rectal temperature (0.3 °C on average, and up to 0.6 °C individually) occurred 4 hours post vaccination. A local reaction involving transiently the whole neck region was very commonly observed (red-purple dark, erythematous swelling, causing itching, vesicle formation, increased local temperature, and, occasionally, pain). The reaction evolved to form hard tissue and formation of a scab, which very commonly lasted up to more than 44 days.

Incompatibilities:

Do not mix with any other veterinary medicinal product.

13. SPECIAL PRECAUTIONS FOR THE DISPOSAL OF UNUSED PRODUCT OR WASTE MATERIALS, IF ANY

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your veterinary surgeon how to dispose of medicines no longer required. These measures should help to protect the environment.

14. DATE ON WHICH THE PACKAGE LEAFLET WAS LAST APPROVED

Detailed information on this veterinary medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OTHER INFORMATION

The vaccine contains a modified live PRRS virus (genotype 1, subtype 1). It stimulates active immunity against PRRS virus. Vaccine efficacy has been demonstrated in laboratory vaccination and challenge studies using a genotype 1 subtype 1 strain.

Cardboard box of 1 vial of 15 ml (25 doses) and 1 vial of 50 ml of solvent.

Cardboard box of 1 vial of 15 ml (50 doses) and 1 vial of 100 ml of solvent.

Cardboard box of 1 vial of 15 ml (125 doses) and 1 vial of 250 ml of solvent.

Not all pack sizes may be marketed.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde:
 - a) el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido immunoestimulante que contiene CpG, y dietilaminoetil (DEAE) Dextrano; y
 - b) el componente antigénico comprende 0,5-10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis.
2. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el oligonucleótido immunoestimulante comprende CpG.
3. La composición inmunogénica de la Reivindicación 2, en donde el oligonucleótido immunoestimulante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de la SEQ ID NO: 8.
4. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde dicha fase oleosa está presente en una cantidad de hasta 80 % v/v de la composición.
5. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde la fase oleosa comprende 50,01 %-55 % v/v de la composición.
6. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, que además comprende uno o más emulsificantes.
7. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el componente adyuvante comprende la SEQ ID NO: 8 y dietilaminoetil (DEAE) dextrano.
8. La composición inmunogénica de la Reivindicación 7, en donde el DEAE dextrano está presente en la cantidad de 6-200 mg por dosis.
9. La composición inmunogénica de la Reivindicación 8, en donde el oligonucleótido immunoestimulante está presente en la cantidad de 6-200 µg.
10. La composición inmunogénica de la Reivindicación 9, en donde dicha composición de FMD es una preparación de la cepa Cruzeiro del virus FMD.
11. La composición inmunogénica de la Reivindicación 10, en donde porque dicha cepa Cruzeiro del virus de FMD está modificada mediante ingeniería genética.

12. La composición inmunogénica de la Reivindicación 11, en donde dicha cepa Cruzeiro del virus de FMD contiene una supresión de la región de codificación líder (LL).
13. La composición inmunogénica de la Reivindicación 12, en donde dicha cepa Cruzeiro del virus de FMD contiene marcadores antigénicos negativos introducidos en una o las dos proteínas 3D^{pol} y 3B no estructurales del virus.
14. La composición inmunogénica de la Reivindicación 13, en donde dicha cepa Cruzeiro del virus de FMD contiene una proteína de la cápside heteróloga.
15. La composición inmunogénica de la Reivindicación 14, en donde la cepa distinta a Cruzeiro se selecciona entre Asia1, Turkey06, O1Campos, C3Indaial y A2001-Argentina.
16. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el componente antigénico comprende 0,5-6 µg del virus de FMD por dosis.
17. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el componente antigénico comprende 0,5-4 µg del virus de FMD por dosis.
18. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el componente antigénico comprende 0,5-2 µg del virus de FMD por dosis.
19. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el componente antigénico comprende 0,5-1,5 µg del virus de FMD por dosis.
20. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el componente antigénico comprende 8-10 µg del virus de FMD por dosis.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0007057

Solicitud de Patente de Invención titulada: “VACUNA CONTRA LA FIEBRE AFTOSA QUE COMPRENDE UN CpG, UN POLÍMERO POLICATIÓNIC O UNA FUENTE DE ALUMINIO”

Solicitante: ZOETIS SERVICES LLC, UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF AGRICULTURE.

Nuestra Ref.: P2017/000151

RESPUESTA AL OFICIO No. 2102, NOTIFICADO EL 05 DE ABRIL DE 2019
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 28 de febrero de 2019. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se introdujeron las características de la Reivindicación 2 en la Reivindicación 1, lo cual además encuentra soporte en la página 2, líneas 18 a 21, página 10, líneas 11 a 12 y 33 a 30, del Capítulo Descriptivo;

- las nuevas Reivindicaciones 2 a 20 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 21, en las cuales se ajustó la relación de dependencia de acuerdo a la nueva numeración;
- se limitó la definición de la composición inmunogénica de la Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 21) de acuerdo con las limitaciones de la Reivindicación 1;
- se eliminó la expresión "por dosis" de la Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 10) en la descripción de la cantidad de oligonucleótico inmunoestimulante en la composición inmunogénica.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El examen de fondo incluye las siguientes objeciones respecto a claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 4 no son claras, porque la expresión "al menos" es imprecisa y no permite diferenciar la solicitud con respecto del estado de la técnica. Se sugiere eliminar esta expresión.
- las Reivindicaciones 1, 9, 10 y 17 a 20 no son claras, porque hacen referencia a la cantidad del virus de aftosa "por dosis". Dicho parámetro de dosis no se considera como una característica esencial ni corresponde a una unidad de concentración aceptada dentro del campo técnico, sino que el término "dosis" corresponde a la cantidad de principio activo que se relaciona por peso o superficie corporal del animal, por lo que ésta cambia con respecto a las condiciones fisiológicas y patológicas del espécimen. En este caso, se sugiere eliminar las referencias a las dosis. Se sugiere en el examen de fondo que si se desea referenciar la concentración de cada componente, ésta debe ser reportada de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades, es decir, en unidades de masa por volumen o en porcentaje;
- la Reivindicación 21 no es concisa ni está sustentada en el Capítulo Descriptivo porque hace referencia a un "virus de la fiebre aftosa comprende proteínas tanto estructurales como no estructurales", lo cual incluye un sinnúmero de modificaciones posibles que no han sido exploradas por el

Solicitante. Se sugiere mencionar cuáles son las modificaciones específicas que han sido probadas.

b- i) En primer lugar, respecto a la Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 21) del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito resaltar que se retiró la expresión objetada por el Despacho. Por lo anterior, considero superada esta objeción.

Ahora bien, respecto a la expresión “*al menos*”, difiero respetuosamente de la opinión expresada en el examen de fondo e insisto en los argumentos presentados en mi respuesta al primer examen de fondo. En particular, el término objetado se utiliza en las reivindicaciones de acuerdo a su significado ordinario. Así, esta expresión acompaña un texto cuando se quiere significar la existencia de como mínimo uno o más de los elementos de un conjunto determinado. En el contexto de la Reivindicación 3 del Capítulo Reivindicatorio Modificado, se especifica que “***al menos 15 nucleótidos contiguos de la SEQ ID NO: 8***”, lo cual debe interpretarse como que el oligonucleótido inmunoestimulante tiene “*15 o más nucleótidos*”, y excluye aquellos el oligonucleótidos inmunoestimulante que tienen 14 o menos nucleótidos. De nuevo, me permito resaltar que la comprensión de este concepto simple no requiere de habilidades específicas más allá de las ordinarias. Por lo tanto, el significado de “*al menos 15 nucleótidos contiguos*” resultaría claro para una persona medianamente versada en la materia, y dicha persona comprendería con claridad el alcance de la materia reclamada y podría reproducirla sin acudir a experimentación adicional excesiva.

ii) Con respecto a la expresión “*por dosis*”, discrepo nuevamente de manera respetuosa de la posición expresada en el Oficio No. 2101 y en particular de la afirmación en dicho Oficio que dice que “*el término "dosis" corresponde a la cantidad de principio activo que se relaciona por peso o superficie corporal del animal, donde esta dosis cambia con respecto a las condiciones fisiológicas y patológicas del espécimen*”¹.

La cantidad de antígeno presente en una vacuna es el parámetro que determina la respuesta inmune esperada en el animal, es por ello que en la sección de composición cualitativa de dosieres regulatorios de vacunas, se presenta tanto la concentración como el volumen de la dosis, con el fin de determinar la cantidad de antígeno presente en la formulación. Un ejemplo de lo anterior es el dossier regulatorio de Suvaxyn PRRS MLV

¹ Oficio No. 2102, notificado por Fijación en Lista del 5 de abril de 2019, p. 3, punto 3.1.

(ver anexo 1), en donde la composición cuali-cuantitativa de esta vacuna se declara como “cada dosis (2mL) contiene: PPRS (Porcine respiratory and reproductive syndrome virus) vivo modificado, cepas 96V198: $10^{2.2}$ - $10^{5.2}$ DICT₅₀ (Dosis infectiva de cultivo tisular capaz de infectar el 50% de las células).

De esta forma una persona medianamente versada en la materia entendería que la cantidad de antígeno por dosis = concentración x volumen, el cual es un parámetro más claro para la determinación de la cantidad a administrar, puesto que es un valor menos flexible a ser modificado. Por el contrario, la concentración de antígeno en una vacuna es fácilmente modificable, por ejemplo, la concentración del antígeno se puede modificar por la adición de un diluyente adicional, como 2 mL de solución de cloruro de sodio. En este caso si se administra la dosis diluida al animal, aunque la concentración disminuyó, la cantidad de antígeno permanece igual, y por lo tanto, no se espera cambio en la respuesta inmune.

Por otro lado, si se considerara la concentración del antígeno como una característica estructural más importante para definir una vacuna, se daría cuenta que la administración de, digamos, 1/100ava parte de la dosis requerida modificaría la respuesta inmune, a pesar de que la concentración sea la misma. Particularmente, aunque las concentraciones son iguales la cantidad de antígeno no lo sería y por lo tanto la respuesta inmune sería diferente. En conclusión, la misma concentración de un ingrediente puede significar cantidades muy diferentes de ese componente antigénico en diferentes formulaciones. En contraste, como se reclama en las reivindicaciones de la presente invención, la cantidad de antígeno es el descriptor de dosis que está relacionado con la cantidad inmunológica eficaz, y por ello es aquel que mejor describe el rango de actividad y es independiente del volumen de la dosis.

En vista de lo anterior, insisto respetuosamente en que la expresión “el componente antigénico comprende 0,5-10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis” sea considerado una característica técnica y estructural de la composición inmunogénica reclamada.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El examen de fondo señala que las patentes CO13-245.309 (D1), US2013/084306 (D3), RU2212895 (D4), RU2220744 (D5) y WO2014/186291 (D6), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) Particularmente, el Despacho afirma que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que describe una composición inmunogénica que comprende un serotipo de fiebre aftosa que corresponde a un virus de aftosa inactivo del serotipo O1 Campos, A24 Cruzeiro o C3 Indaia que se encuentra contenido en una emulsión agua en aceite y que comprende tensioactivos tipo dimeticona y PEG polietoxilado con amina.

La diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que la invención comprende un oligonucleótido inmunoestimulante CpG en la composición reivindicada. El efecto de tal diferencia es un aumento de la acción inmunogénica sobre el virus de fiebre aftosa, de acuerdo con lo descrito en los ejemplos del Capítulo Descriptivo, en los cuales las composiciones que comprenden oligonucleótido CpG (grupos de control T02-T07) tuvieron una mejor respuesta en comparación con el grupo de control T01. Por lo tanto, el problema a resolver es cómo modificar la composición de D1 para mejorar la respuesta inmunogénica contra el virus de fiebre aftosa.

Sin embargo, D3 describe una composición inmunogénica pentavalente que comprende los virus inactivados (BVDV1, BVDV2, IBRV, PI3V y BRSV) dentro de una emulsión liposomal de colesterol, que contiene además DEAE-dextrano y que además comprende un oligonucleótido inmunoestimulante CpG. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia modificaría las composiciones inmunogénicas divulgadas en el documento D1, incluyendo el oligonucleótido inmunoestimulante CpG sugerido en el documento D3, para obtener las composiciones que se proponen en la Reivindicación 1 de manera obvia.

ii) Por otro lado, el Despacho afirma que D6 enseña una composición inmunogénica que comprende un virus equino de caballo (EHV) dentro de una emulsión oleosa con QuilA y colesterol, que además comprende el oligonucleótido inmunoestimulante CpG (SEQ ID N° 7-9). Adicionalmente, la presencia de dicho CpG mejora la actividad inmunogénica, al proveer un fuerte efecto coadyuvante junto al Quil-A y al colesterol, y permite disminuir la cantidad de Quil A, obteniendo mejores resultados para la actividad inmunogénica. Por lo tanto, de acuerdo con el Despacho, la persona medianamente versada en la materia modificaría las composiciones inmunogénicas

divulgadas en D1 incluyendo el oligonucleótido inmunoestimulante CpG como se sugiere en D6, llegando obviamente a la composición reivindicada.

iii) Además, el Examen de Fondo argumenta que D4 y D5 pueden ser también considerados como los estados de la técnica más cercana a la composición inmunogénica de la Reivindicación 1.

D4 enseña una composición inmunogénica que comprende el virus tipo O del virus de la fiebre aftosa, hidróxido de aluminio y se encuentra contenido en una emulsión oleosa que comprende Quil A. De otra parte, D5 divulga una composición inmunogénica que comprende el virus tipo Asia-1 del virus de la fiebre aftosa e hidróxido de aluminio en una emulsión de aceite que contiene una saponina.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la composición definida en la Reivindicación 1 respecto a D4/D5 consiste en que la composición de la solicitud comprende un oligonucleótido inmunoestimulante CpG. El efecto que se logra por el hecho de incluir este oligonucleótido CpG, es el incremento de la acción inmunogénica sobre el virus de fiebre aftosa, de acuerdo a lo demostrado en la solicitud. En particular, dichos ensayos muestran que los grupos a los cuales se les administró la composición de virus aftosa más oligonucleótido CpG (grupos de control T02 – T07) presentan mejor respuesta (asociado a la ausencia de virus) con respecto al grupo control T01, que solamente se le administra la vacuna como único agente activo. Por ello, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es obtener una composición con una acción inmunogénica aumentada frente al virus de la fiebre aftosa. Sin embargo, y como se mencionó anteriormente, una persona medianamente versada en la materia encontraría motivación en el documento D6, para incluir un oligonucleótido CpG en este tipo de composiciones inmunogénicas buscando mejorar su acción.

b- i) En respuesta a las objeciones del Examinador, me permito llamar nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial, en donde se limitan y aclaran las definiciones del componente adyuvante para la Reivindicación 1, tal como se sustentó en el punto 1 del presente memorial.

Así entonces es pertinente aclarar que la presente invención está dirigida a una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde (a) el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante que contiene CpG, y dietilaminoetil (DEAE) Dextrano;

y (b) el componente antígeno que comprende 0,5 - 10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis.

ii) Ahora bien, frente al arte previo citado, es importante señalar en primer lugar que D3 enseña vacunas que comprenden uno o más antígenos unidos a colesterol y en algunos casos puede contener además una o más moléculas inmunomoduladoras así como también describe un método para inducir una respuesta inmune antígeno – específica. Así, D3 enseña al oligonucleótido CpG y al colesterol como únicas moléculas transportadoras adyuvantes, y no al DEAE dextrano como parte de este componente tal como se reclama en la invención. En el Ejemplo comparativo 2, ilustrado en las páginas 17 a 19 de D3, se compara el efecto clínico sobre los animales de la vacuna pentavalente que comprende virus inactivados (BVDV1, BVDV2, IBRV, PI3V y BRSV) con cinco (5) diferentes componentes adyuvantes como son: colesterol junto con el oligonucleótido CpG, una emulsión que contiene DEAE Dextrano, el complejo QCDCR (QuilA, Colesterol, Saponina, DDA, CARBOPOL® y un glicolípido) y el complejo QCDCR junto con el oligonucleótido CpG. Los resultados presentados en la tabla 1 de la página 18 de D3, muestran que la vacuna es más eficiente en mejorar signos clínicos como fiebre, leucopenia y % viremia, **cuando se usa el adyuvante que incluye colesterol junto con el oligonucleótido CpG, más no cuando se emplea el DEAE Dextrano como único adyuvante.** Es por esto, que D3 no sugiere la remoción del colesterol en la formulación, ni tampoco D3 sugiere la adición de DEAE Dextrano para mejorar la respuesta inmune tal como lo reclama la presente invención.

Por lo tanto, la ventaja técnica que tiene D3 es la combinación de una molécula inmunomoduladora como el oligonucleótido CpG con colesterol, más no la combinación del componente inmunogénico con DEAE Dextrano. Por otro lado, la vacuna de D3 no sugiere el virus de la fiebre aftosa entre los antígenos sugeridos, por lo que para una persona medianamente versada en la materia, las conclusiones presentadas por D3 no indicarían de forma clara que una mezcla de un componente inmunogénico que contiene virus de la fiebre aftosa con un componente adyuvante que contenga DEAE Dextrano mejoraría la respuesta inmunogénica de la formulación. Además, el hecho de que en D3 se presente como único componente adyuvante al oligonucleótido CpG con colesterol no permitiría que una persona medianamente versada en la materia extrapole dicha conclusión para plantear un componente adyuvante con base al oligonucleótido CpG en una emulsión en aceite que contiene DEAE Dextrano, como se presenta en la Reivindicación 1 de la presente invención.

Por otro lado, en D3 no se relaciona el efecto que tiene el uso de un componente adyuvante con base en el oligonucleótido CpG y colesterol en la reducción de la cantidad de antígeno dispuesto en una vacuna para el virus de la fiebre aftosa. En dicho ejemplo 2 de D3, se ilustra que la concentración del antígeno para cada uno de los ensayos es de 15% en 2 mL de dosis, lo que significa que se emplearon 300 mg por dosis. Por el contrario, en la presente invención el componente antigénico comprende 0,5-10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis, lo cual resulta completamente diferente y alejado de las claras y expresas enseñanzas de D3. Por lo que a partir de D3 no sería evidente para una persona medianamente versada en la materia desarrollar composición inmunogénica tipo emulsión, como las descritas en la presente invención y mucho menos reducir la dosis significativamente manteniendo una alta eficacia como se hace en el presente invento. En resumen, ninguno de los ejemplos citados en D3 ni ninguna de las enseñanzas de dicho documento sugiere una vacuna que contenga aceite, CpG, DEAE Dextrano y un antígeno de fiebre aftosa en la cantidad de 10 µg por dosis o menos tal como se reclama en la presente solicitud de patente.

A su vez, D1 sugiere emulsiones en aceite. Es decir, D1 enseña composiciones que comprenden i) una fase acuosa con 30 a 40% de virus FMD inactivado, 0 a 10% de solución salina, 0 a 1% de saponina y ii) una fase oleosa que comprende 50 a 70% de aceite mineral y 0.01 a 20% de un polímero derivado de dimeticona. Sin embargo, nada en dicho documento sugiere específicamente una composición inmunogénica que contenga un componente antigénico con base al virus de la fiebre aftosa, más un componente adyuvante que combine CpG, DEAD Dextrano y una emulsión en aceite como se reclama en la presente invención.

iii) En el caso de D6, dicho documento divulga en la página 2, párrafo 9, una composición inmunogénica con un componente antigénico que comprende herpesvirus equino (EHV) o *Leishmania* y un componente adyuvante que comprende un oligonucleótido inmunoestimulante de tipo P, una saponina y un esteroil. Por lo tanto, nada en D6 motiva o sugiere a la persona medianamente versada en la materia una composición que comprenda 0,5-10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis junto con un componente adyuvante que comprenda una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante que contiene CpG, y dietilaminoetil (DEAE) Dextrano tal como aquí se reclama. Es decir, la composición de D3 presenta diferencias sustanciales estructurales respecto a la composición inmunogénica de la presente invención, puesto que por una parte el componente antigénico está compuesto por antígenos provenientes de otro tipos de microorganismos, sin relación alguna con el virus de la fiebre aftosa. Además, el

componente adyuvante no contiene la composición declarada en la Reivindicación 1 aquí reclamada, ya que aunque posee un oligonucleótido tipo P, no contiene el polímero policationico DEAE Dextran, sino una combinación de una saponina y un estero. Por lo tanto, no habría motivación alguna (otra más allá de la obtenida tras la divulgación de esta aplicación) para que una persona medianamente versada en la materia combinara el DEAE Dextrano, el oligonucleótido CpG y una emulsión en aceite como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Además, dado que la respuesta inmune está relacionada con la naturaleza estructural de los antígenos y los adyuvantes, no se podría suponer un resultado similar al emplear los resultados presentados en el documento D6 para virus que afectan a equinos con una posible mejora de la respuesta inmune para una nueva formulación de una vacuna para la fiebre aftosa.

iv) Respecto a los documentos D4 y D5, la diferencia de estas composiciones inmunogénicas respecto a la composición de la Reivindicación 1 radica en el componente adyuvante, puesto que D4 y D5 sugieren hidróxido de aluminio y una saponina; o a un aceite como adyuvante. Es claro, que el aceite se sugiere en D4 y D5 como adyuvante el cual difiere de la combinación de saponina e hidróxido de aluminio, y a su vez estas difieren de la composición del componente adyuvante de la Reivindicación 1. A pesar de que el componente antigénico de las composiciones divulgadas en D4 y D5 parte de ciertos serotipos del virus de la fiebre aftosa, la diferencia en la composición del componente adyuvante no permitiría que una persona medianamente versada en la materia obtuviera fácilmente una composición inmunogénica que contenga un componente antigénico con base al virus de la fiebre aftosa, más un componente adyuvante que combine CpG, DEAD Dextrano y una emulsión en aceite como se reclama en la presente invención.

En resumen, resulta claro que una persona medianamente versada en la materia no se contraría motivada por enseñanzas y sugerencias de D1-D6 para reducir la dosis del antígeno a 10 µg o menos. Por el contrario, dicha persona siguiendo las enseñanzas de D1-D6 habría estado motivada a desarrollar composiciones antigénicas con características estructurales completamente diferentes de las aquí reclama. En particular, ninguno de estos documentos del arte previo, tomados solas o en combinación, sugerirían la combinación de fiebre aftosa con el adyuvante reivindicado.

v) Adicionalmente, me permito resaltar otras propiedades y ventajas de las composiciones inmunogénicas de la presente invención frente a las sugeridas por el arte previo. En particular y en adición a las amplias diferencias estructurales que existen entre las composiciones inmunogénicas aquí reclamadas con las sugeridas por D1-D6 resaltadas

anteriormente, vale la pena mencionar que, como se presentó en la respuesta al primer examen, ninguna de las vacunas sugeridas en D1-D6 previene las infecciones persistentes, lo cual es extremadamente importante para el manejo y control de enfermedades como la fiebre aftosa. De forma breve, el hecho de que los animales no presenten lesiones visibles a simple vista no significa que los animales no porten el virus. Por el contrario, los animales pueden estar persistentemente infectados y alojar el virus, por lo que estos animales se volverían una fuente de infección para otros animales del rebaño con el virus de la fiebre aftosa.

Actualmente, se requiere del sacrificio o del asilamiento en cuarentena de animales de los que se sospeche algún contacto con la fuente de infección del virus de la fiebre aftosa, por ello, las guías actuales de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) sugieren “el sacrificio humano de todo animal infectado, recuperado y susceptible a contacto por el virus de la fiebre aftosa”¹. En el caso de brotes limitados dentro de un país o zona libre de fiebre aftosa, incluso dentro de una zona de protección, con o sin vacunación, se puede establecer una zona de contención única, que incluya todos los brotes, con el fin de minimizar el impacto en todo el país o zona. Sin embargo, la creación de una zona de contención que cumpla con el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE (Código OIE) requiere medidas de precaución extremas. El Código de la OIE, Artículo 8.8.6, disponible online², sugiere el uso de una "política de eliminación" con o sin el uso de vacunas de emergencia". La política de eliminación establece que “el sacrificio de los animales afectados y de los sospechosos de estar afectados en el rebaño y, en su caso, los de otros rebaños o rebaños que han estado expuestos a la infección por contacto directo de animal a animal, o por contacto indirecto con el causal agente patógeno; los animales deben ser sacrificados”.

Otros requisitos del Código de la OIE incluyen, entre otras cosas, la evidencia de lo siguiente:

- “Bajo sospecha, se impone un estricto bloqueo en los establecimientos sospechosos y en el país o en la zona de control de movimiento animal se han impuesto y establecido controles efectivos sobre el movimiento de otros productos mencionados en este capítulo;
- Tras la confirmación, se ha impuesto un bloqueo adicional de animales susceptibles en toda la zona de contención y se han reforzado los controles de movimiento descritos en el punto 1);

- Los límites definitivos de la zona de contención se han establecido después de que una investigación epidemiológica (rastreo, rastreo) ha demostrado que los brotes están relacionados epidemiológicamente y son limitados en número y distribución geográfica;
- se han llevado a cabo investigaciones sobre la posible fuente de los brotes;
- No se han encontrado nuevos casos en la zona de contención dentro de un mínimo de dos períodos de incubación según lo definido en el Artículo 8.8.1. después de la aplicación de una política de erradicación al último caso detectado [según el Artículo 8.8.1, el período de incubación de la fiebre aftosa es de 14 días];
- Las poblaciones de animales salvajes domésticos y cautivos susceptibles dentro de la zona de contención están claramente identificadas como pertenecientes a la zona de contención;
- La vigilancia de conformidad con los Artículos 8.8.40. a 8.8.42. se ejecuta en lugar o en la zona de contención y en el resto del país o zona;
- Existen medidas que evitan la propagación del virus de la fiebre aftosa al resto del país o zona, teniendo en cuenta las barreras físicas y geográficas.”

En resumen, las prácticas de manejo del rebaño respecto a la contención de los brotes de fiebre aftosa, requieren un bloqueo por la mera sospecha de fiebre aftosa y el sacrificio de animales susceptibles. Las pautas actuales para el manejo de brotes de fiebre aftosa en rebaños susceptibles requieren sacrificar animales sospechosos de estar infectados con fiebre aftosa, detener el movimiento de animales en el área del brote y otras medidas costosas y que consumen mucho tiempo antes de que el país recupere su estado de estar libre de fiebre aftosa. Finalmente, es de resaltar que esta invención proporciona una resolución a este problema y es de gran importancia. Por ejemplo, El estado favorable de Colombia para la fiebre aftosa (FA) ha sido suspendido por la OIE tras un nuevo brote del virus. En Colombia, el mercado potencial afectado por la fiebre aftosa es de aproximadamente \$ 100 millones de dólares⁴.

Así, los documentos D1, D4 y D5 los cuales enseñan composiciones inmunogénicas con base a antígenos del virus de la fiebre aftosa no sugieren esta propiedad y ventaja. La composición inmunogénica descrita en el Capítulo Reivindicatorio Modificado permite nuevo métodos de manejo de rebaños que incluye el no sacrificio de los animales vacunados y requerimientos más flexibles para la cuarentena y el transporte de estos animales.

De acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) y las diferencias señaladas entre la invención descrita y el estado previo de la técnica, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo químico/farmacéutico tienen nivel inventivo cuando los compuestos (composiciones) tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵.

Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención posee una configuración **estructural inesperada** puesto que la composición reivindicada no puede predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo, ya que por una parte no hay una razón o sugerencia para que una persona medianamente versada en la materia obtenga una vacuna contra el virus de la fiebre aftosa que comprenda un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde (a) el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante que contiene CpG, y dietilaminoetil (DEAE) Dextrano; y (b) el componente antígeno que comprende 0,5 - 10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa por dosis, mediante la combinación de las enseñanzas de los documentos. Respecto al **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo** como se mencionó anteriormente, esta invención proporciona una ventaja adicional frente a las composiciones inmunogénicas descritas en el arte previo, puesto que permite un manejo alternativo del rebaño al descrito en las guías de organizaciones como la OIE.

Finalmente, me permito respetuosamente señalar que los argumentos proporcionados por el Examinador se basan en un enfoque en retrospectiva, ya que la única manera en que una persona medianamente versada en la materia llegaría obviamente a la presente invención sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, es decir, una composición inmunogénica con una reducida dosis de antígeno y con un coadyuvante que comprende una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante que contiene CpG y DEAE Dextrano; información que no se enseña ni se divulga en ninguno de los documentos citados como arte previo (D1 a D6). Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones **anticipadas** corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como **“análisis hindsight”** o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que *“...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la*

misma invención,...(La SIC) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”² (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, el Examinador no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1 a D6, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el enfoque en retrospectiva es evidente cuando el Examinador argumenta que la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría las composiciones inmunogénicas divulgadas en el documento D1, incluyendo los adyuvantes sugeridos documentos D3, D4, D5 y D6, para obtener las composiciones que se proponen en la presente solicitud de manera obvia o evidente.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las composiciones aquí reclamadas, por lo cual su nivel inventivo debería ser reconocido.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. Por lo anterior, considero que la presente solicitud cumple con los

² Organización mundial de Sanidad Animal (OIE) <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/fmd-portal/prevention-and-control/>

²Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_fmd.htm

³ Prevención y control de la fiebre aftosa <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/fmd-portal/prevention-and-control/>

⁴ Animal Pharm <https://animalpharm.agribusinessintelligence.informa.com/AP014715/Colombian-FMD-status-suspended-after-new-outbreak>.

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *Óp. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Dossier regulatorio producto Suvaxyn PRRS MLV;
- Comprobante de pago para examen adicional