

P-2016/12321

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0002210**

Solicitud de patente a nombre de **REDHILL BIOPHARMA LTD.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **REDHILL BIOPHARMA LTD.**, domiciliada en Tel-Aviv, Israel, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **813** notificado por medio electrónico el 12 de marzo de 2019, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Modificaciones y Claridad de la solicitud

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de una (1) reivindicación y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Las modificaciones realizadas se presentan a continuación:

- 1.1** Se informa a este Despacho que se modificó la reivindicación 1, incluyendo las características de la reivindicación 2 con el fin de definir las cantidades de los agentes presentes.

Adicionalmente, se ha modificado para describir una *“tableta de ondansetrón de liberación bimodal que proporciona 24 horas de liberación de ondansetrón”*. La base para dicha modificación se encuentra en la Página 14, líneas 20-21, Página 15, líneas 1-3, Página 16, líneas 28-30 y los Ejemplos de la solicitud PCT.

También se definió la matriz de polímero de hipromelosa del núcleo de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

1.2 Se eliminaron las expresiones referidas como resultados a alcanzar, siguiendo las sugerencias del señor examinador.

1.3 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2 a 6 de acuerdo con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, novedad y nivel inventivo realizado por el señor examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 6 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

2. Pago de tasas

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado.

3. Nivel Inventivo

El señor examinador establece que las antiguas reivindicaciones 1 a 6 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO 2009/118763 (D2) y US 6090411 (D3).

En este sentido, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace

necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio se superan las objeciones realizadas ya que **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el señor examinador.**

Respecto al Nivel Inventivo, la anterioridad D2 enseña en general una composición farmacéutica multicapa de ondansetrón de liberación sostenida. D3 enseña en general una tableta de matriz hidrófila hinchable que entrega fármacos de forma controlada. Sin embargo, **ninguna de las referencias, sola o en combinación, enseña o sugiere las limitaciones expresamente citadas en la nueva reivindicación 1**, la cual describe que:

“1. Una tableta de ondansetrón de liberación bimodal que proporciona 24 horas de liberación de ondansetrón que comprende:

un núcleo de liberación prolongada que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con un contenido de metoxilo del 19 al 24% en peso y un contenido de hidroxipropilo de 7 a 12% en peso, 9 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de sal de ondansetrón, y citrato de sodio;

un primer recubrimiento de sello no funcional que rodea el núcleo, en donde el primer recubrimiento de sello no funcional está comprendido de un polímero de hipromelosa que tiene una menor viscosidad en comparación con la hidroxipropilmetilcelulosa del núcleo; y

una capa de droga de liberación inmediata que rodea el primer recubrimiento de sello y que comprende un polímero de hipromelosa que tiene una menor viscosidad en comparación con la hidroxipropilmetilcelulosa del núcleo, y 3 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de sal de ondansetrón allí dispersa.”

La primera capa de sellado no funcional reclamada que rodea el núcleo reclamado en la presente invención se puede comparar con la segunda capa de control de tiempo intermedio de retardo de D2 que cubre completamente la primera capa de D2. El documento D2 describe específicamente a lo largo de la solicitud, y

específicamente en la sección “Campo de la invención”, lo siguiente con respecto a la segunda capa intermedia D2:

“La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas multicapa... Particularmente las composiciones farmacéuticas multicapa comprenden al menos tres capas en donde la primera capa comprende un agente activo de baja dosis con o sin polímero(s) controlador(es) de la velocidad de liberación o polímero(s) entérico(s) opcionalmente con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) en la forma de liberación inmediata, extendida o sostenida o prolongada o retardada; **una segunda capa (intermedia) de control del tiempo de retardo que cubre completamente la primera capa que comprende al menos un polímero(s) hinchable(s) hidrófilo(s) y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s)**; y una tercera capa que comprende al menos un agente(s) activo(s) de dosis baja que es igual o diferente del primer agente activo de baja dosis con o sin polímero(s) de control de la velocidad de liberación o polímero(s) entérico(s) opcionalmente junto con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) en la forma inmediata, extendida o sostenida o prolongada o de liberación retardada tal que dicha tercera capa está recubierta o comprimida en la segunda capa opcionalmente recubierta con un formador de película o un recubrimiento que tiene un agente activo”. (Ver D2, página 1, líneas 4-22) (Énfasis realizado por la solicitante).

Claramente, la “capa de control del tiempo de retardo” de D2 no es equivalente a la capa de sellado no funcional reclamada en la presente invención, la cual “no afecta sustancialmente la liberación de ondansetrón de la forma de dosis oral sólida” (Énfasis realizado por la solicitante).

Adicionalmente, la tableta reclamada se usa como un medicamento para mejorar la consistencia de las heces en un paciente con síndrome de intestino irritable con IBS-D con predominio de diarrea. Los Ejemplos 23 y 24 describen estudios clínicos que prueban las formas de dosificación oral sólidas para su uso en el tratamiento del IBS-D. El solicitante, completó recientemente un ensayo clínico de Fase 2 titulado “Ensayo Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo, de Fase 2 de RHB-102” (tabletas de liberación bimodal de 12 mg de Ondansetron) para el

Síndrome de Intestino Irritable con Predominio de Diarrea (IBS-D). Se adjunta a este memorial, un resumen de los resultados del ensayo clínico de RedHill (en inglés y su traducción al español) que muestra que las formas de dosificación oral sólidas reclamadas fueron efectivas en el tratamiento de IBS-D al dar como resultado una mejora en la consistencia de las heces en el paciente.

Como puede observarse en dicho estudio, el medicamento en investigación es el RHB-102 que contiene 3 mg de liberación inmediata y 9 mg en una matriz de liberación prolongada, para un total de 12 mg de ondansetrón, y es la formulación descrita en la reivindicación actualmente presentada.

Métodos:

Este fue un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, de dos brazos, de grupos paralelos de 12 mg de RHB-102 versus placebo en pacientes con SII-D, realizado en los EE. UU. Después de calificar para el estudio, los pacientes se sometieron a un período de cribado de observación de dos semanas durante el cual se recolectaron datos de consistencia de las heces, frecuencia y síntomas. Los pacientes continuaron el tratamiento durante ocho semanas. Cada medicamento se administró por vía oral, una vez al día. El diseño del estudio, incluido el período de cribado observacional de dos semanas y el uso de evaluaciones de eficacia, fue consistente con la guía de la FDA para la evaluación clínica de medicamentos para tratar el SII. Se permitió la medicación de rescate (solo loperamida), que no debía tomarse durante más de una dosis diaria máxima de dos pastillas de 2 mg (un total de 4 mg) y no más de tres días en una semana determinada, durante el estudio.

Todos los pacientes se sometieron a una evaluación de línea de base que incluyó la historia clínica completa, con especial atención a la sintomatología y los hallazgos gastrointestinales (GI), un conjunto estándar de exámenes de laboratorio de seguridad (hemograma completo [CSC] y recuento de plaquetas, perfil bioquímico, análisis de orina, hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) sérica y tiroxina libre (T4), índice internacional normalizado [INR, por sus siglas en inglés], y un electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG). Los pacientes mantuvieron diarios de la frecuencia y consistencia de las heces, los síntomas, el estudio de cumplimiento de la medicación, y el uso de todos los medicamentos, incluidos los medicamentos de rescate, durante todo el estudio. Los ensayos de electrolitos en suero (bicarbonato, calcio, cloruro, magnesio, potasio y sodio) se

realizaron en la semana 3 en estudio. Se realizaron exámenes de laboratorio de seguridad durante y después del período de tratamiento. Los pacientes fueron interrogados periódicamente sobre el uso concomitante de medicamentos y la aparición de eventos adversos (EA).

Objetivos:**Objetivo Primario:**

Proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento con respuesta en la consistencia de las heces en comparación con la línea de base.

Un respondedor de consistencia de heces semanal se definió como un paciente que experimenta una reducción de $\geq 50\%$ en el número de días por semana con al menos uno con una puntuación en la escala de heces de Bristol de 6 o 7 en comparación con el valor de línea de base, y el dolor abdominal no se modificó o mejoró en comparación con la línea de base. La línea de base fue el período de dos semanas antes del inicio de la dosificación durante el cual se recolectaron los datos de las heces y otros síntomas. Un paciente fue considerado un respondedor de consistencia de heces para el estudio si él o ella fue un respondedor de consistencia de heces durante $\geq 50\%$ de las semanas planeadas de estudio.

Objetivos Secundarios:

Eficacia: Cambios en los siguientes se evaluaron para cada grupo de tratamiento:

- Disminución del dolor abdominal.
- Disminución del malestar abdominal.
- Disminución de la frecuencia de defecación.
- Disminución de la interferencia por el síndrome de intestino irritable (SII) con las actividades de la vida diaria.

Los resultados de cada uno de los criterios de valoración de eficacia secundarios se compararon entre cada grupo de tratamiento activo y el grupo de placebo. Además, para cada paciente se calculó un criterio de valoración de eficacia compuesto de la consistencia de las heces y el dolor abdominal, según las pautas de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). Un paciente fue un respondedor compuesto (criterio de valoración

de la FDA) durante una semana determinada si él o ella cumplió con los criterios del criterio de valoración primario, arriba, y cumplió con los criterios para la respuesta de intensidad del dolor abdominal, una disminución en el promedio semanal del peor dolor abdominal en las pasadas 24 horas de $\geq 30\%$ en comparación con la línea de base en una semana determinada.

Objetivo Exploratorio:

Una disminución en la urgencia se evaluó de manera similar a otros criterios de valoración secundarios.

Seguridad:

Incidencia y severidad de los eventos adversos por grupo de tratamiento.

Poblaciones de Estudio:

- Población por Intención-de-Tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés): incluyó a todos los pacientes que tomaron al menos una dosis del fármaco de estudio doble ciego después de la aleatorización. En la población mITT, los pacientes fueron analizados por el tratamiento al que fueron asignados al azar. La población se utilizó para el resumen de todas las características iniciales, incluidos datos demográficos, datos del estado de la enfermedad, medicamentos anteriores, historial médico anterior y un análisis estadístico de los criterios de valoración de eficacia.
- Población Por Protocolo (PP): incluyó a todos los pacientes de la población mITT que no tenían una desviación de protocolo importante que afectaría la evaluación del tratamiento. Los pacientes que suspendieron el estudio debido a la falta documentada de efecto del tratamiento se incluyeron en la PP.

Todos los análisis de eficacia se realizaron en las poblaciones mITT y PP.

- Población de Seguridad (SAF, por sus siglas en inglés): incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (incluso si el paciente vomitó inmediatamente después de la administración del fármaco). En la SAF, los pacientes fueron analizados por el tratamiento real que recibieron. La SAF era idéntica a la población mITT.

Las variables continuas se resumieron utilizando las estadísticas descriptivas estándar que incluyeron el número de pacientes (n), la media aritmética, la desviación estándar (DE), el mínimo, la mediana y el máximo. Las variables categóricas fueron descritas utilizando frecuencias absolutas y relativas. Los porcentajes por categorías se basaron en el número de pacientes sin datos faltantes. Se proporcionaron tablas de variación, donde corresponda. Los intervalos de confianza (IC) fueron IC del 95% bilaterales, si no se especifica lo contrario. Si no se especifica lo contrario, las pruebas estadísticas fueron bilaterales con un nivel de significación de $\alpha=0.05$.

En general, la línea de base se definió como la última medición antes de la primera dosis del fármaco del estudio doble ciego. En este estudio, si los valores de la línea de base para las variables (semi-) continuas se derivaron de las evaluaciones diarias durante el período de observación de dos semanas que precede a la aleatorización, estas se definieron como el promedio de las mediciones respectivas durante este período de dos semanas.

Disposición del Paciente: En la siguiente tabla se presenta un resumen de la disposición del paciente (todos los pacientes examinados):

Subconjunto de Población	RHB-102 12 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
No. de Pacientes Examinados			326
No. de Fallos de Selección			199
No. de Pacientes Aleatorizados	75 (100.0)	52 (100.0)	127 (100.0)
Población mITT	75 (100.0)	51 (98.1)	126 (99.2)
Población Por Protocolo	39 (52.0)	27 (51.9)	66 (52.0)
Población de Seguridad	75 (100.0)	51 (98.1)	126 (99.2)
Población Farmacocinética	60 (80.0)	42 (80.8)	102 (80.3)
Población Farmacocinética Por Protocolo	30 (40.0)	37 (71.2)	67 (52.8)
Población Farmacocinética No Por Protocolo	30 (40.0)	5 (9.6)	35 (27.6)

Subconjunto de Población	RHB-102 12 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Pacientes que Completaron el Estudio Según la Evaluación del Investigador	66 (88.0)	46 (88.5)	112 (88.2)
No. de Pacientes Descontinuados de Tratamiento	3 (4.0)	3 (5.8)	6 (4.7)
No. de Pacientes Descontinuados del Estudio Según la Evaluación del Investigador ^a	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)
No. de Pacientes que Completaron el Estudio Según Criterios Objetivos ^b	63 (84.0)	41 (78.8)	104 (81.9)

Abreviaturas: mITT-intención-de-tratar modificada; n=número de pacientes; PK= farmacocinética

Nota: Los porcentajes se basaron en el número de pacientes aleatorizados.

Finalización/discontinuación del estudio según la entrada del investigador en el FRC. Criterios objetivos para la finalización del estudio: (i) al menos 7.6 semanas de tratamiento con el fármaco del estudio, (ii) Visita de finalización del estudio 28 ± 11 días después de la última ingesta de la medicación del estudio.

Resultados de Eficacia:

- El tratamiento con RHB-102 tabletas de ondansetrón de liberación bimodal de 12 mg mejoró significativamente la consistencia de las heces en pacientes con SII-D durante un período de tratamiento de 8 semanas: el 56% de los pacientes en el grupo RHB-102 versus el 35.3% de los pacientes en el grupo placebo cumplió con la definición de la guía de la FDA de respuesta de consistencia de heces (**p=0.036**).
 - Se observaron diferencias similares en la tasa de respuesta entre activo y placebo tanto para hombres como para mujeres.
 - En un análisis de subgrupos planificado previamente, entre los pacientes con PCR basal por encima de la mediana (que fue de 2.09 mg/L en este estudio), la tasa de respuesta en los que recibieron RHB-102 fue del 59.5%, en comparación con el 23.1% en los que recibieron placebo (p=0.009). Esta diferencia significativa se confirmó en un análisis de regresión logística post-hoc.
 - En los pacientes con una PCR basal menor o igual a la mediana, las tasas de respuesta en pacientes con activo y con placebo fueron del 52,6% y 48,0%, respectivamente (p=0.919).
- Más pacientes en el grupo RHB-102 que en el grupo placebo cumplieron con la definición de la guía de la FDA de la peor respuesta de dolor abdominal, 50.7% y 39.2%, respectivamente, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.137).
 - La diferencia en las tasas de respuesta al dolor fue mayor en hombres que en mujeres, 54.5% versus 25.0% y 49.1% versus 45.7%, respectivamente, pero no fue estadísticamente significativa para ninguno de los géneros (p=0.137 y 0.929, respectivamente).
 - Hubo una tendencia hacia una mejor respuesta al dolor en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, 56.8% en pacientes con RHB-102 versus 30.8% en pacientes que recibieron placebo (p=0.075), pero no en aquellos con PCR basal menor o igual a la mediana, 44.7% versus 48.0% (p=1.000). En un análisis de regresión logística post-hoc, los pacientes con RHB-102 con PCR basal por encima de la mediana tuvieron una tasa de respuesta al dolor significativamente mejor que los pacientes con placebo con niveles de PCR basales similares.

- Con respecto al criterio de valoración compuesto de la consistencia de las heces y el peor dolor abdominal, las tasas de respuesta fueron del 40.0% en los que recibieron RHB-102 y del 25.5% en los pacientes que recibieron placebo (p=0.135).
 - El género no tuvo un efecto significativo en el resultado de la respuesta compuesta.
 - Al igual que con la respuesta al dolor, hubo una tendencia hacia una respuesta compuesta mejorada en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, 45.9% en pacientes con RHB-102 versus 19.2% en pacientes que recibieron placebo (p=0.055), pero no en aquellos con PCR basal menor que o igual a la mediana, 34.2% versus 32.0% (p=1.000). En un análisis de regresión logística post-hoc, los pacientes con RHB-102 con PCR basal por encima de la mediana tuvieron una tasa de respuesta compuesta significativamente mejor que los pacientes con placebo con niveles de PCR basales similares.

Parámetro	Activo	Placebo	Diferencia	P=
N=	75	51		
Masculino/femenino %	29/71	31/69		
Edad media, años	44	38		
<u>Criterios de valoración de Eficacia (mITT)*</u>				
Respondedores de consistencia de las heces (Criterio de valoración primario)	56.0%	35.3%	20.7%	0.036
Respondedores de dolor abdominal	50.7%	39.2%	11.5%	0.278**
Respondedores en general	40.0%	25.5%	14.5%	0.135**
* La población mITT es el grupo de análisis primario y se definió como todos los sujetos que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio				
** El estudio no fue diseñado para estos criterios de valoración de eficacia				

Resultados de Seguridad y Tolerabilidad:

- No se reportaron muertes o EAS durante el estudio.
- Dos pacientes en el grupo de tratamiento con RHB-102 interrumpieron el estudio debido a EA de estreñimiento y defecación dolorosa.
- La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada.
- Hubo una mayor frecuencia de EAET graves en el grupo RHB-102. Esta diferencia se debió a la mayor frecuencia de EAET en los COS gastrointestinal y musculoesquelético.
- Hubo un aumento en la frecuencia de EAET gastrointestinales en el grupo RHB-102, específicamente estreñimiento. Sólo un solo evento de estreñimiento fue severo. El estreñimiento fue un efecto secundario anticipado del tratamiento con ondansetrón, basado en el perfil de efectos secundarios previamente documentado del medicamento.
- No se reportaron hallazgos de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos o lecturas de ECG clínicamente significativos durante el estudio.

Conclusiones:

- El tratamiento con RHB-102 tabletas de ondansetrón de liberación bimodal de 12 mg administradas una vez al día mejoró significativamente la consistencia de las heces en pacientes con SII-D durante un período de tratamiento de 8 semanas: 56% de los pacientes en el grupo RHB-102 versus 35.3% de los pacientes en el grupo placebo cumplieron con la definición de la guía de la FDA de la respuesta de consistencia de las heces ($p=0.036$).
 - Se observaron diferencias similares en la tasa de respuesta entre activo y placebo tanto para hombres como para mujeres.
 - En un análisis de subgrupos planificado previamente, entre los pacientes con PCR basal por encima de la mediana en este estudio, 2.09 mg/L, la tasa de respuesta en los que recibieron RHB-102 fue del 59.5%, en comparación con el 23.1% en los que recibieron placebo ($p=0.009$). No se observó ningún efecto del tratamiento en pacientes con PCR basal $\leq$ a la mediana.
- Más pacientes en el grupo RHB-102 que en el grupo placebo tuvieron respuestas al dolor y respuestas compuestas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
 - Cuando se evaluaron los niveles de PCR basales, en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, hubo fuertes tendencias hacia un mejor resultado tanto para la respuesta al dolor ($p=0.075$) como para la respuesta compuesta ($p=0.055$). El resultado no difirió según el tratamiento en pacientes con PCR basal menor o igual a la mediana.
 - En los análisis de regresión logística post-hoc, en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, hubo efectos de tratamiento significativos para cada uno de los tres parámetros de eficacia evaluados: consistencia de heces, peor dolor abdominal y criterio de valoración compuesto.
- Los pacientes con SII-D tenían niveles plasmáticos algo más altos de ondansetrón que los voluntarios sanos. Esto se manifestó en las curvas de tiempo concentración generales y, en particular, en el punto de tiempo de 24 horas.
- Si bien no se observaron relaciones de respuesta a la exposición para toda la población que recibió RHB-102, se observó una relación tentativa para el

dolor y la respuesta compuesta en los hombres en general, y para la respuesta de consistencia de heces en mujeres con PCR basal por encima de la mediana.

- El tratamiento fue bien tolerado.
 - Dos pacientes en el grupo RHB-102 interrumpieron el tratamiento, uno por estreñimiento y otro por defecación dolorosa
 - Diez pacientes redujeron la dosis a días alternos; uno de estos posteriormente interrumpió el tratamiento.
- La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada.
- No se reportaron EAS durante el estudio.
- Hubo un aumento de la frecuencia de EAET gastrointestinales en el grupo RHB-102, específicamente estreñimiento. Sólo un solo evento de estreñimiento fue severo.
- No se reportaron hallazgos de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos o lecturas de ECG clínicamente significativos durante el estudio.

Por consiguiente, a la luz de las distinciones sobre el estado de la técnica, y la falta de una enseñanza de la tableta reclamada, la nueva reivindicación 1 no es evidente sobre la técnica citada.

Por lo cual, ni D2 ni D3 enseñan o sugieren la tableta reclamada, como se describe en la presente invención. En vista de lo anterior, **la nueva reivindicación presentada no es obvia y por lo tanto es inventiva sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en la nueva reivindicación 1, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

4. Conclusiones

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

4.1 La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

4.2 La presente solicitud es patentable sobre los documentos D2 y D3, de acuerdo con los requerimientos de los Artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 1 reivindicación.
- Ensayo Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado con Placebo, de Fase 2 de RHB-102 en Inglés y su traducción al español.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una tableta de ondansetrón de liberación bimodal que proporciona 24 horas de liberación de ondansetrón que comprende:

un núcleo de liberación prolongada que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con un contenido de metoxilo del 19 al 24% en peso y un contenido de hidroxipropilo de 7 a 12% en peso, 9 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de sal de ondansetrón, y citrato de sodio;

un primer recubrimiento de sello no funcional que rodea el núcleo, en donde el primer recubrimiento de sello no funcional está comprendido de un polímero de hipromelosa que tiene una menor viscosidad en comparación con la hidroxipropilmetilcelulosa del núcleo; y

una capa de droga de liberación inmediata que rodea el primer recubrimiento de sello y que comprende un polímero de hipromelosa que tiene una menor viscosidad en comparación con la hidroxipropilmetilcelulosa del núcleo, y 3 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de sal de ondansetrón allí dispersa.

Title: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial of RHB-102 (Ondansetron 12 mg Bimodal Release Tablets) for diarrhea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02757105

Indication Studied: Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea

Development phase of study: Phase 2

First patient randomized: 06 May 2016

Last patient completed: 14 July 2017

Investigators: Multicenter study (16 centers) in USA

Enrollment: 126 patients with IBS-D per Rome III criteria, randomized 60:40 to received RHB-102 12 mg or placebo.

Investigational Drug: RHB-102 contains 3 mg immediate release and 9 mg in an extended release matrix, for a total of 12 mg ondansetron, and is the formulation described in the currently pending claim of European patent application number 15761030.4.

Methods:

This was a Phase 2 randomized, double-blind, two-arm, parallel group study of RHB-102 12 mg versus placebo in patients with IBS-D, conducted in the US. After qualifying for the study, patients underwent a two-week observation screening period during which stool consistency, frequency and symptom data were collected. Patients continued on treatment for eight weeks. Each medication was given orally, once daily. The study design, including the two-week observational screening period and use of efficacy assessments, was consistent with FDA guidance for the clinical evaluation of drugs to treat IBS. Rescue medication (only loperamide), which was not to be taken for more than a maximum daily dose of two 2 mg pills (total of 4 mg) and not more than three days in any given week, was allowed during the study.

All patients underwent a baseline evaluation including full history and physical, with particular attention to gastrointestinal (GI) symptomatology and findings, a standard set of safety laboratory examinations (complete blood count [CBC] and platelet count, biochemical profile, urinalysis, serum thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (T4), international normalized ratio [INR]), and a 12-lead electrocardiogram (ECG). Patients kept diaries of stool frequency and consistency, symptoms, study medication compliance, and use of all medications, including rescue medications, throughout the study. Serum electrolyte assays (bicarbonate, calcium, chloride, magnesium, potassium, and sodium) were performed at Week 3 on study. Safety laboratory examinations were performed during and after the treatment period. Patients were questioned periodically regarding concomitant medication use and the occurrence of adverse events (AEs).

Objectives:

Primary Objective:

Proportion of patients in each treatment group with response in stool consistency on as compared to baseline.

A weekly stool consistency responder was defined as a patient who experiences $\geq 50\%$ reduction in the number of days per week with at least one with a Bristol stool scale score of 6 or 7 compared with baseline, and abdominal pain was unchanged or improved in comparison with baseline. Baseline was the two-week period prior to the start of dosing during which stool and other symptom data are collected. A patient was considered a stool consistency responder for the study if he or she was a stool consistency responder for $\geq 50\%$ of the planned weeks of study.

Secondary Objectives:

Efficacy: Changes in the following were assessed for each treatment group:

- Decrease in abdominal pain.
- Decrease in abdominal discomfort.
- Decrease in frequency of defecation.
- Decrease in interference by irritable bowel syndrome (IBS) with activities of daily living.

Results of each of the secondary efficacy endpoints were compared between each active treatment group and the placebo group. In addition, a composite efficacy endpoint of stool consistency and abdominal pain, per US Food and Drug Administration (FDA) guidance, was calculated for each patient. A patient was a composite responder (FDA endpoint) during a given week if he or she met criteria for the primary endpoint, above, and met the criteria for abdominal pain intensity response, a decrease in the weekly average of worst abdominal pain in the past 24 hours of $\geq 30\%$ compared with baseline in a given week.

Exploratory Objective:

A decrease in urgency was evaluated similarly to other secondary endpoints.

Safety:

Incidence and severity of adverse events by treatment group.

Study Populations:

- Modified Intent-to-Treat (mITT) Population: included all patients who took at least one dose of double-blinded study drug after randomization. In the mITT population, patients were analyzed by the treatment to which they were randomized. The population was used for the summary of all baseline characteristics, including demographics, disease state data, prior medications, prior medical history and a statistical analysis of efficacy endpoints.
- Per Protocol (PP) Population: included all patients from the mITT population who did not have a major protocol deviation that would affect treatment evaluation. Patients who discontinued the study due to documented lack of treatment effect were included in the PP.

All efficacy analyses were conducted in the mITT and PP Populations.

- Safety (SAF) Population: included all patients who received at least one dose of study drug (even if the patient vomited immediately after drug administration). In the SAF, patients were analyzed by the actual treatment they received. The SAF was identical to the mITT population.

Continuous variables were summarized using the standard descriptive statistics which included number of patients (n), arithmetic mean, standard deviation (SD), minimum, median, and maximum. Categorical variables were described using absolute and relative frequencies. Percentages by categories were based

on the number of patients with no missing data. Shift tables were provided, where appropriate. Confidence intervals (CIs) were two-sided 95% CIs, if not otherwise specified. If not specified otherwise, statistical tests were two-sided with a significance level of $\alpha=0.05$.

In general, baseline was defined as the last measurement before the first dose of double-blind study drug. In this study, if baseline values for (semi-) continuous variables were derived from the daily assessments during the two-week observation period preceding randomization, these were defined as the average of the respective measurements over this two-week period.

Patient Disposition: A summary of patient disposition (all patients screened) is presented in the following table:

Population Subset	RHB-102 12 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
No. of Patients Screened			326
No. of Screen Failure			199
No. of Patients Randomized	75 (100.0)	52 (100.0)	127 (100.0)
mITT Population	75 (100.0)	51 (98.1)	126 (99.2)
Per Protocol Population	39 (52.0)	27 (51.9)	66 (52.0)
Safety Population	75 (100.0)	51 (98.1)	126 (99.2)
Pharmacokinetic Population	60 (80.0)	42 (80.8)	102 (80.3)
Per Protocol Pharmacokinetic Population	30 (40.0)	37 (71.2)	67 (52.8)
Non-Per Protocol Pharmacokinetic Population	30 (40.0)	5 (9.6)	35 (27.6)
Patients who Completed Study According to Investigator's Assessment	66 (88.0)	46 (88.5)	112 (88.2)
No. of Patients Discontinued Treatment	3 (4.0)	3 (5.8)	6 (4.7)
No. of Patients Discontinued Study According to Investigator's Assessment ^a	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)
No. of Patients who Completed Study According to Objective Criteria ^b	63 (84.0)	41 (78.8)	104 (81.9)

Abbreviations: mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients; PK=pharmacokinetic

Note: Percentages were based on number of patients randomized.

a Study Completion/Discontinuation according to the investigator's entry in the CRF.

b Objective criteria for study completion: (i) at least 7.6 weeks of treatment with study drug, (ii) End of Study visit 28 ± 11 days after last intake of study medication.

Efficacy Results:

- Treatment with RHB-102 12 mg bimodal release ondansetron tablets significantly improved stool consistency in patients with IBS-D over an 8-week treatment period: 56% of patients in the RHB-102 group versus 35.3% of patients in the placebo group met the FDA guidance definition of stool consistency response (**p=0.036**).
 - Similar differences in response rate between active and placebo were noted for both males and females.
 - In a pre-planned subgroup analysis, among patients with baseline CRP above the median (which was 2.09 mg/L in this study), the response rate in RHB-102 recipients

- was 59.5%, as compared to 23.1% in placebo recipients ($p=0.009$). This significant difference was confirmed in a post-hoc logistic regression analysis.
- In patients with baseline CRP less than or equal to the median, response rates in active and placebo patients were 52.6% and 48.0%, respectively ($p=0.919$).
 - More patients in the RHB-102 group than in the placebo group met the FDA guidance definition of worst abdominal pain response, 50.7% and 39.2%, respectively, but the difference was not statistically significant ($p=0.137$).
 - The difference in pain response rates was greater in males than females, 54.5% versus 25.0% and 49.1% versus 45.7%, respectively, but was not statistically significant for either gender ($p=0.137$ and 0.929 , respectively).
 - There was a trend towards improved pain response in patients with baseline CRP above the median, 56.8% in RHB-102 patients versus 30.8% in placebo recipients ($p=0.075$), but not in those with baseline CRP less than or equal to the median, 44.7% versus 48.0% ($p=1.000$). In a post-hoc logistic regression analysis, RHB-102 patients with baseline CRP above the median had a significantly better pain response rate than placebo patients with similar baseline CRP levels.
 - With regard to the composite endpoint of stool consistency and worst abdominal pain, the response rates were 40.0% in RHB-102 recipients and 25.5% in patients receiving placebo ($p=0.135$).
 - Gender had no significant effect on composite response outcome.
 - As with pain response, there was a trend towards improved composite response in patients with baseline CRP above the median, 45.9% in RHB-102 patients versus 19.2% in placebo recipients ($p=0.055$), but not in those with baseline CRP less than or equal to the median, 34.2% versus 32.0% ($p=1.000$). In a post-hoc logistic regression analysis, RHB-102 patients with baseline CRP above the median had a significantly better composite response rate than placebo patients with similar baseline CRP levels.

Parameter	Active	Placebo	Difference	P=
N=	75	51		
Male/female %	29/71	31/69		
Median age, years	44	38		

Efficacy Endpoints (mITT)*

Stool consistency responders (primary endpoint)	56.0%	35.3%	20.7%	0.036
Abdominal pain responders	50.7%	39.2%	11.5%	0.278**
Overall responders	40.0%	25.5%	14.5%	0.135**

* mITT population is the primary analysis group and is defined as all subjects who received at least 1 dose of study drug

** Study was not powered for these efficacy endpoints

Safety and Tolerability Results:

- No deaths or SAEs were reported during the study.
- Two patients in the RHB-102 treatment group discontinued the study due to AEs of constipation and painful defecation.
- Most TEAEs were mild or moderate in severity.
- There was a higher frequency of severe TEAEs in the RHB-102 group. This difference was accounted for by the higher frequency of TEAEs in the gastrointestinal and musculoskeletal SOCs.
- There was an increased frequency of gastrointestinal TEAEs in the RHB-102 group, specifically constipation. Only a single constipation event was severe. Constipation was an anticipated side effect of ondansetron treatment, based on the drug's previously documented side effect profile.
- There were no clinically significant laboratory findings, vital signs, physical examinations or ECG readings reported during the study.

Conclusions:

- Treatment with RHB-102 12 mg bimodal release ondansetron tablets given once daily significantly improved stool consistency in patients with IBS-D over an 8-week treatment period: 56% of patients in the RHB-102 group versus 35.3% of patients in the placebo group met the FDA guidance definition of stool consistency response ($p=0.036$).
 - Similar differences in response rate between active and placebo were noted for both males and females.
 - In a pre-planned subgroup analysis, among patients with baseline CRP above the median in this study, 2.09 mg/L, the response rate in RHB-102 recipients was 59.5%, as compared to 23.1% in placebo recipients ($p=0.009$). No treatment effect was noted in patients with baseline CRP $\leq$ median.
- More patients in the RHB-102 group than in the placebo group had pain responses and composite responses, though the differences were not statistically significant.
 - When assessed by baseline CRP levels, in patients with baseline CRP above the median, there were strong trends towards improved outcome for both pain response ($p=0.075$) and composite response ($p=0.055$). Outcome did not differ by treatment in patients with baseline CRP less than or equal to the median.
 - In post-hoc logistic regression analyses, in patients with baseline CRP above the median, there were significant treatment effects for each of the three efficacy parameters assessed: stool consistency, worst abdominal pain and composite endpoint.
- Patients with IBS-D had somewhat higher plasma levels of ondansetron than healthy volunteers. This was manifest in the overall concentration times time curves and in particular at the 24-hour time point.
- While no exposure-response relationships were noted for the entire population which received RHB-102, a tentative relationship was noted for pain and composite response in males overall, and for stool consistency response in females with baseline CRP above median.
- Treatment was well tolerated.
 - Two patients in the RHB-102 group discontinued therapy, one for constipation and one for painful defecation
 - Ten patients reduced dosing to every other day; one of these subsequently discontinued treatment
- Most TEAEs were mild or moderate in severity.
- No SAEs were reported during the study.
- There was an increased frequency of gastrointestinal TEAEs in the RHB-102 group, specifically constipation. Only a single constipation event was severe.
- There were no clinically significant laboratory findings, vital signs, physical examinations or ECG readings reported during the study.

Título: Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2 de RHB-102 (Ondansetrón 12 mg Tabletas de Liberación Bimodal) para el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D)

Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT02757105

Indicación Estudiada: Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea

Fase de desarrollo del estudio: Fase 2

Primer paciente aleatorizado: 06 de mayo de 2016

Último paciente completado: 14 de julio de 2017

Investigadores: Estudio multicéntrico (16 centros) en EE.UU.

Inscripción: 126 pacientes con SII-D según los criterios de Roma III, aleatorizados 60:40 a recibir 12 mg de RHB-102 o placebo.

Medicamento en investigación: RHB-102 contiene 3 mg de liberación inmediata y 9 mg en una matriz de liberación prolongada, para un total de 12 mg de ondansetrón, y es la formulación descrita en la reivindicación actualmente pendiente de la solicitud de patente europea número 15761030.4.

Métodos:

Este fue un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, de dos brazos, de grupos paralelos de 12 mg de RHB-102 versus placebo en pacientes con SII-D, realizado en los EE. UU. Después de calificar para el estudio, los pacientes se sometieron a un período de cribado de observación de dos semanas durante el cual se recolectaron datos de consistencia de las heces, frecuencia y síntomas. Los

pacientes continuaron el tratamiento durante ocho semanas. Cada medicamento se administró por vía oral, una vez al día. El diseño del estudio, incluido el período de cribado observacional de dos semanas y el uso de evaluaciones de eficacia, fue consistente con la guía de la FDA para la evaluación clínica de medicamentos para tratar el SII. Se permitió la medicación de rescate (solo loperamida), que no debía tomarse durante más de una dosis diaria máxima de dos pastillas de 2 mg (un total de 4 mg) y no más de tres días en una semana determinada, durante el estudio.

Todos los pacientes se sometieron a una evaluación de línea de base que incluyó la historia clínica completa, con especial atención a la sintomatología y los hallazgos gastrointestinales (GI), un conjunto estándar de exámenes de laboratorio de seguridad (hemograma completo [CSC] y recuento de plaquetas, perfil bioquímico, análisis de orina, hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) sérica y tiroxina libre (T4), índice internacional normalizado [INR, por sus siglas en inglés], y un electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG). Los pacientes mantuvieron diarios de la frecuencia y consistencia de las heces, los síntomas, el estudio de cumplimiento de la medicación, y el uso de todos los medicamentos, incluidos los medicamentos de rescate, durante todo el estudio. Los ensayos de electrolitos en suero (bicarbonato, calcio, cloruro, magnesio, potasio y sodio) se realizaron en la semana 3 en estudio. Se realizaron exámenes de laboratorio de seguridad durante y después del período de tratamiento. Los pacientes fueron interrogados periódicamente sobre el uso concomitante de medicamentos y la aparición de eventos adversos (EA).

Objetivos:**Objetivo Primario:**

Proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento con respuesta en la consistencia de las heces en comparación con la línea de base.

Un respondedor de consistencia de heces semanal se definió como un paciente que experimenta una reducción de $\geq 50\%$ en el número de días por semana con al menos

uno con una puntuación en la escala de heces de Bristol de 6 o 7 en comparación con el valor de línea de base, y el dolor abdominal no se modificó o mejoró en comparación con la línea de base. La línea de base fue el período de dos semanas antes del inicio de la dosificación durante el cual se recolectaron los datos de las heces y otros síntomas. Un paciente fue considerado un respondedor de consistencia de heces para el estudio si él o ella fue un respondedor de consistencia de heces durante $\geq 50\%$ de las semanas planeadas de estudio.

Objetivos Secundarios:

Eficacia: Cambios en los siguientes se evaluaron para cada grupo de tratamiento:

- Disminución del dolor abdominal.
- Disminución del malestar abdominal.
- Disminución de la frecuencia de defecación.
- Disminución de la interferencia por el síndrome de intestino irritable (SII) con las actividades de la vida diaria.

Los resultados de cada uno de los criterios de valoración de eficacia secundarios se compararon entre cada grupo de tratamiento activo y el grupo de placebo. Además, para cada paciente se calculó un criterio de valoración de eficacia compuesto de la consistencia de las heces y el dolor abdominal, según las pautas de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). Un paciente fue un respondedor compuesto (criterio de valoración de la FDA) durante una semana determinada si él o ella cumplió con los criterios del criterio de valoración primario, arriba, y cumplió con los criterios para la respuesta de intensidad del dolor abdominal, una disminución en el promedio semanal del peor dolor abdominal en las pasadas 24 horas de $\geq 30\%$ en comparación con la línea de base en una semana determinada.

Objetivo Exploratorio:

Una disminución en la urgencia se evaluó de manera similar a otros criterios de valoración secundarios.

Seguridad:

Incidencia y severidad de los eventos adversos por grupo de tratamiento.

Poblaciones de Estudio:

- Población por Intención-de-Tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés): incluyó a todos los pacientes que tomaron al menos una dosis del fármaco de estudio doble ciego después de la aleatorización. En la población mITT, los pacientes fueron analizados por el tratamiento al que fueron asignados al azar. La población se utilizó para el resumen de todas las características iniciales, incluidos datos demográficos, datos del estado de la enfermedad, medicamentos anteriores, historial médico anterior y un análisis estadístico de los criterios de valoración de eficacia.
- Población Por Protocolo (PP): incluyó a todos los pacientes de la población mITT que no tenían una desviación de protocolo importante que afectaría la evaluación del tratamiento. Los pacientes que suspendieron el estudio debido a la falta documentada de efecto del tratamiento se incluyeron en la PP.

Todos los análisis de eficacia se realizaron en las poblaciones mITT y PP.

- Población de Seguridad (SAF, por sus siglas en inglés): incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (incluso si el paciente vomitó inmediatamente después de la administración del fármaco). En la SAF, los pacientes fueron analizados por el tratamiento real que recibieron. La SAF era idéntica a la población mITT.

Las variables continuas se resumieron utilizando las estadísticas descriptivas estándar que incluyeron el número de pacientes (n), la media aritmética, la desviación estándar (DE), el mínimo, la mediana y el máximo. Las variables categóricas fueron descritas utilizando frecuencias absolutas y relativas. Los porcentajes por categorías se basaron en el número de pacientes sin datos faltantes. Se proporcionaron tablas de variación, donde corresponda. Los intervalos de confianza (IC) fueron IC del 95% bilaterales, si no se especifica lo contrario. Si no se especifica lo contrario, las pruebas estadísticas fueron bilaterales con un nivel de significación de $\alpha=0.05$.

En general, la línea de base se definió como la última medición antes de la primera dosis del fármaco del estudio doble ciego. En este estudio, si los valores de la línea de base para las variables (semi-) continuas se derivaron de las evaluaciones diarias durante el período de observación de dos semanas que precede a la aleatorización, estas se definieron como el promedio de las mediciones respectivas durante este período de dos semanas.

Disposición del Paciente: En la siguiente tabla se presenta un resumen de la disposición del paciente (todos los pacientes examinados):

Subconjunto de Población	RHB-102 12 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
No. de Pacientes Examinados			326
No. de Fallos de Selección			199
No. de Pacientes Aleatorizados	75 (100.0)	52 (100.0)	127 (100.0)
Población mITT	75 (100.0)	51 (98.1)	126 (99.2)
Población Por Protocolo	39 (52.0)	27 (51.9)	66 (52.0)
Población de Seguridad	75 (100.0)	51 (98.1)	126 (99.2)
Población Farmacocinética	60 (80.0)	42 (80.8)	102 (80.3)

Subconjunto de Población	RHB-102 12 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Población Farmacocinética Por Protocolo	30 (40.0)	37 (71.2)	67 (52.8)
Población Farmacocinética No Por Protocolo	30 (40.0)	5 (9.6)	35 (27.6)
Pacientes que Completaron el Estudio Según la Evaluación del Investigador	66 (88.0)	46 (88.5)	112 (88.2)
No. de Pacientes Descontinuados de Tratamiento	3 (4.0)	3 (5.8)	6 (4.7)
No. de Pacientes Descontinuados del Estudio Según la Evaluación del Investigador ^a	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.8)
No. de Pacientes que Completaron el Estudio Según Criterios Objetivos ^b	63 (84.0)	41 (78.8)	104 (81.9)

Abreviaturas: mITT-intención-de-tratar modificada; n=número de pacientes; PK=farmacocinética

Nota: Los porcentajes se basaron en el número de pacientes aleatorizados.

- a Finalización/discontinuación del estudio según la entrada del investigador en el FRC.
- b Criterios objetivos para la finalización del estudio: (i) al menos 7.6 semanas de tratamiento con el fármaco del estudio, (ii) Visita de finalización del estudio 28 ± 11 días después de la última ingesta de la medicación del estudio.

Resultados de Eficacia:

- El tratamiento con RHB-102 tabletas de ondansetrón de liberación bimodal de 12 mg mejoró significativamente la consistencia de las heces en pacientes con SII-D durante un período de tratamiento de 8 semanas: el 56% de los pacientes en el grupo RHB-102 versus el 35.3% de los pacientes en el grupo placebo cumplió con la definición de la guía de la FDA de respuesta de consistencia de heces (**p=0.036**).
 - Se observaron diferencias similares en la tasa de respuesta entre activo y placebo tanto para hombres como para mujeres.
 - En un análisis de subgrupos planificado previamente, entre los pacientes con PCR basal por encima de la mediana (que fue de 2.09 mg/L en este estudio), la tasa de respuesta en los que recibieron RHB-102 fue del 59.5%, en comparación con el 23.1% en los que recibieron placebo (p=0.009). Esta diferencia significativa se confirmó en un análisis de regresión logística post-hoc.
 - En los pacientes con una PCR basal menor o igual a la mediana, las tasas de respuesta en pacientes con activo y con placebo fueron del 52,6% y 48,0%, respectivamente (p=0.919).
- Más pacientes en el grupo RHB-102 que en el grupo placebo cumplieron con la definición de la guía de la FDA de la peor respuesta de dolor abdominal, 50.7% y 39.2%, respectivamente, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.137).
 - La diferencia en las tasas de respuesta al dolor fue mayor en hombres que en mujeres, 54.5% versus 25.0% y 49.1% versus 45.7%, respectivamente, pero no fue estadísticamente significativa para ninguno de los géneros (p=0.137 y 0.929, respectivamente).
 - Hubo una tendencia hacia una mejor respuesta al dolor en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, 56.8% en pacientes con RHB-102 versus 30.8% en pacientes que recibieron placebo (p=0.075), pero no en aquellos con PCR basal menor o

igual a la mediana, 44.7% versus 48.0% ($p=1.000$). En un análisis de regresión logística post-hoc, los pacientes con RHB-102 con PCR basal por encima de la mediana tuvieron una tasa de respuesta al dolor significativamente mejor que los pacientes con placebo con niveles de PCR basales similares.

- Con respecto al criterio de valoración compuesto de la consistencia de las heces y el peor dolor abdominal, las tasas de respuesta fueron del 40.0% en los que recibieron RHB-102 y del 25.5% en los pacientes que recibieron placebo ($p=0.135$).
 - El género no tuvo un efecto significativo en el resultado de la respuesta compuesta.
 - Al igual que con la respuesta al dolor, hubo una tendencia hacia una respuesta compuesta mejorada en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, 45.9% en pacientes con RHB-102 versus 19.2% en pacientes que recibieron placebo ($p=0.055$), pero no en aquellos con PCR basal menor que o igual a la mediana, 34.2% versus 32.0% ($p=1.000$). En un análisis de regresión logística post-hoc, los pacientes con RHB-102 con PCR basal por encima de la mediana tuvieron una tasa de respuesta compuesta significativamente mejor que los pacientes con placebo con niveles de PCR basales similares.

Parámetro	Activo	Placebo	Diferencia	P=
N=	75	51		
Masculino/femenino %	29/71	31/69		
Edad media, años	44	38		
<u>Criterios de valoración de Eficacia (mITT)*</u>				
Respondedores de consistencia de las	56.0%	35.3%	20.7%	0.036

heces (Criterio de valoración primario)				
Respondedores de dolor abdominal	50.7%	39.2%	11.5%	0.278**
Respondedores en general	40.0%	25.5%	14.5%	0.135**
* La población mITT es el grupo de análisis primario y se definió como todos los sujetos que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio ** El estudio no fue diseñado para estos criterios de valoración de eficacia				

Resultados de Seguridad y Tolerabilidad:

- No se reportaron muertes o EAS durante el estudio.
- Dos pacientes en el grupo de tratamiento con RHB-102 interrumpieron el estudio debido a EA de estreñimiento y defecación dolorosa.
- La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada.
- Hubo una mayor frecuencia de EAET graves en el grupo RHB-102. Esta diferencia se debió a la mayor frecuencia de EAET en los COS gastrointestinal y musculoesquelético.
- Hubo un aumento en la frecuencia de EAET gastrointestinales en el grupo RHB-102, específicamente estreñimiento. Sólo un solo evento de estreñimiento fue severo. El estreñimiento fue un efecto secundario anticipado del tratamiento con ondansetrón, basado en el perfil de efectos secundarios previamente documentado del medicamento.
- No se reportaron hallazgos de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos o lecturas de ECG clínicamente significativos durante el estudio.

Conclusiones:

- El tratamiento con RHB-102 tabletas de ondansetrón de liberación bimodal de 12 mg administradas una vez al día mejoró significativamente la consistencia de las heces en pacientes con SII-D durante un período de tratamiento de 8 semanas: 56% de los pacientes en el grupo RHB-102 versus 35.3% de los pacientes en el grupo placebo cumplieron con la definición de la guía de la FDA de la respuesta de consistencia de las heces ($p=0.036$).
 - Se observaron diferencias similares en la tasa de respuesta entre activo y placebo tanto para hombres como para mujeres.
 - En un análisis de subgrupos planificado previamente, entre los pacientes con PCR basal por encima de la mediana en este estudio, 2.09 mg/L, la tasa de respuesta en los que recibieron RHB-102 fue del 59.5%, en comparación con el 23.1% en los que recibieron placebo ($p=0.009$). No se observó ningún efecto del tratamiento en pacientes con PCR basal $\leq$ a la mediana.
- Más pacientes en el grupo RHB-102 que en el grupo placebo tuvieron respuestas al dolor y respuestas compuestas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
 - Cuando se evaluaron los niveles de PCR basales, en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, hubo fuertes tendencias hacia un mejor resultado tanto para la respuesta al dolor ($p=0.075$) como para la respuesta compuesta ($p=0.055$). El resultado no difirió según el tratamiento en pacientes con PCR basal menor o igual a la mediana.
 - En los análisis de regresión logística post-hoc, en pacientes con PCR basal por encima de la mediana, hubo efectos de tratamiento significativos para cada uno de los tres parámetros de eficacia evaluados: consistencia de heces, peor dolor abdominal y criterio de valoración compuesto.

- Los pacientes con SII-D tenían niveles plasmáticos algo más altos de ondansetrón que los voluntarios sanos. Esto se manifestó en las curvas de tiempo concentración generales y, en particular, en el punto de tiempo de 24 horas.
- Si bien no se observaron relaciones de respuesta a la exposición para toda la población que recibió RHB-102, se observó una relación tentativa para el dolor y la respuesta compuesta en los hombres en general, y para la respuesta de consistencia de heces en mujeres con PCR basal por encima de la mediana.
- El tratamiento fue bien tolerado.
 - Dos pacientes en el grupo RHB-102 interrumpieron el tratamiento, uno por estreñimiento y otro por defecación dolorosa
 - Diez pacientes redujeron la dosis a días alternos; uno de estos posteriormente interrumpió el tratamiento.
- La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada.
- No se reportaron EAS durante el estudio.
- Hubo un aumento de la frecuencia de EAET gastrointestinales en el grupo RHB-102, específicamente estreñimiento. Sólo un solo evento de estreñimiento fue severo.
- No se reportaron hallazgos de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos o lecturas de ECG clínicamente significativos durante el estudio.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una tableta de ondansetrón de liberación bimodal que proporciona 24 horas de liberación de ondansetrón que comprende:

un núcleo de liberación prolongada que comprende hidroxipropilmetilcelulosa con un contenido de metoxilo del 19 al 24% en peso y un contenido de hidroxipropilo de 7 a 12% en peso, 9 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de sal de ondansetrón, y citrato de sodio;

un primer recubrimiento de sello no funcional que rodea el núcleo, en donde el primer recubrimiento de sello no funcional está comprendido de un polímero de hipromelosa que tiene una menor viscosidad en comparación con la hidroxipropilmetilcelulosa del núcleo; y

una capa de droga de liberación inmediata que rodea el primer recubrimiento de sello y que comprende un polímero de hipromelosa que tiene una menor viscosidad en comparación con la hidroxipropilmetilcelulosa del núcleo, y 3 mg de ondansetrón o una cantidad equivalente de sal de ondansetrón allí dispersa.