

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 31 del artículo 3 del Decreto 092 de 2022, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, mediante Resolución N° 29957 de 31 de mayo de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: 'COMPOSICIÓN PARA ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA', con fundamento en lo dispuesto en los artículos 14, 18, 20d), 28 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al establecer que la invención en estudio no cumplió con los requisitos de nivel inventivo, claridad y sustento descriptivo, además de reclamar materia excluida de patente.

SEGUNDO: Que, mediante escrito radicado en esta Entidad el 7 de julio de 2023 con el N° NC2023/0009113, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad FERRING B.V., por conducto de apoderado, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Se adjunta un capítulo reivindicatorio modificado

En primer lugar, la sociedad recurrente hace un recuento de la actuación administrativa y manifiesta que *"no está de acuerdo con la decisión tomada en la Resolución No. 29957 de 2023, y que, por el contrario, considera que debe concederse la patente de invención a la creación titulada "COMPOSICIÓN PARA ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA", conforme a las siguientes consideraciones"*.

Enseguida, anuncia que allega un capítulo reivindicatorio modificado y explica que *"la nueva reivindicación 1 especifica una 'composición farmacéutica' caracterizada por otros componentes y proporciones de la especificación, en línea con lo dispuesto en el artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina."*

Anota que *"la nueva reivindicación 1 ha sido enmendada para que diga que de 85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3, y de 10% a 15% de la sialilación total es sialilación α 2,6. Esto se corresponde con exactitud a con los valores que se aprecian en la página 18 del PCT, líneas 22 a 23 (ejemplo 1), disponible en el enlace <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2019043143> "*

El objeto de la invención y el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad

Asegura la recurrente que *"el objeto de la nueva reivindicación 1, es nuevo y posee nivel inventivo."* A continuación, cita apartes de la Interpretación Prejudicial No. 654-IP-2018 y,

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

más adelante, concluye que *“el régimen de dosificación propuesto de 999049 FE, incluyendo el uso de 6 µg como dosis mínima, es seguro y eficaz, y propone esto para el ensayo de fase 3 en Japón. Los datos de fase 3 en pacientes japoneses con una dosis calculada <6 µg se analizarán específicamente con el propósito de la revisión de PMDA para respaldar la eficacia y seguridad de 6 µg FE 999049 en estas pacientes.”*

Argumenta, que *“la nueva reivindicación 1 debe ser aceptada, porque cumple con los requisitos contenidos en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000; en tanto la modificación no implica una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. (...) Además, la nueva reivindicación 1 debe aceptarse, porque cumple con los requisitos contenidos en el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en la medida que la especificación divulga la invención de una manera suficientemente clara y completa para que una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla”.*

Concretamente, sobre el objeto reclamado, indica que la solicitud *“proporciona evidencia de que la administración de dosis de 6 µg/día de la hormona folitropina delta a pacientes con AMH alta y bajo peso corporal es eficaz (véase Retroanálisis del ensayo de fase II, publicación PCT, página 21, línea 42 a página 22, línea 10, también página 22 línea 11 a página 23, línea 10, Fig. 1). La dosis corresponde a 0.18 ml de una solución de rFSH específica (folitropina delta) en agua con una concentración de 33.3 µg de rFSH/ml de agua.”*

Además, *“la rFSH (folitropina delta) incluye sialilación α 2,3 y α 2,6 que se caracteriza porque 85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3, y 10% a 25% de la sialilación total es sialilación α 2,6. Por lo tanto, la especificación permite plenamente a una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente desarrollar las composiciones farmacéuticas reivindicadas (ver Ejemplo 1 y Ejemplo 3)”.*

Actividad inventiva

La recurrente cita la única reivindicación y afirma que *“D1 (WO2013/020996) revela, desde la página 6, línea 8 hasta la página 7, línea 18, un algoritmo de dosificación específico en el cual la dosis de FSH se basa en la AMH y el peso corporal de la paciente. El protocolo D1 da como resultado la administración de dosis muy bajas de FSH a pacientes con bajo peso corporal y alta AMH. Estas dosis muy bajas se asocian con un reclutamiento folicular inadecuado y una respuesta ovárica deficiente (es decir, una dosificación subóptima desde una perspectiva de eficacia).”*

Asegura que *“la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición revelada en D1, es la selección de una nueva composición farmacéutica que comprende 0.18 ml de una solución de FSH recombinante específica en agua con una concentración de 33.3 µg de FSH recombinante/ml de agua. Esto corresponde con la cantidad específica de 6 µg (o 150 UI) de folitropina delta que comprende sialilación α 2,3 y α 2,6 y un porcentaje definido de estas sialilaciones (85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3, y alrededor del 10% al 15% de la sialilación total es sialilación α 2,6).”*

Sobre el efecto técnico de la solicitud señala que consiste en *“evitar la subdosificación o sobredosificación de pacientes con bajo peso corporal y alta AMH y, por lo tanto, mantener la eficacia, al tiempo que se evitan efectos secundarios como el SHO.”*

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Con relación al problema técnico manifiesta que “es la provisión de **la composición, cantidad y formulación farmacéuticas específicas** para tratar pacientes con bajo peso corporal (por ejemplo, <60 kg), AMH alta (por ejemplo, AMH >15 pmol/L) para mejorar la biodisponibilidad del medicamento. (...) la nueva formulación tendría numerosos beneficios para las pacientes, como una mejor eficacia y un menor riesgo de efectos secundarios (sobrestimulación y SHO). Esto conducirá a aumentar el cumplimiento del paciente y la calidad de vida al tener una administración subcutánea con la ‘mejor’ cantidad efectiva debido a la mejora de la biodisponibilidad del medicamento. (...) la sociedad solicitante sorprendentemente encontró que la composición farmacéutica que comprende 0.18 ml de una solución de FSH recombinante especial en agua con una concentración de 33.3 µg de FSH recombinante/ml de agua evita la subdosificación o sobredosis de pacientes con bajo peso corporal y AMH alta y, por lo tanto, mantiene la eficacia al tiempo que se evitan efectos secundarios como el SHO. (...) la solicitante sorprendentemente encontró que el tipo y el porcentaje de enlace de ácido siálico α 2,3 o α 2,6 pueden tener una influencia dramática en la eliminación biológica de FSH.”

Agrega que “la FSH recombinante de la presente invención, tiene sialilación α 2,3 y α 2,6 y un porcentaje definido de estas sialilaciones (85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3, y alrededor de 10% a 15% de la sialilación total es sialilación α 2,6). Por lo tanto, la FSH recombinante específica se parece más a la FSH natural porque tiene sialilación α 2,3 y α 2,6 (ver página 3, líneas 7 a 15, Figura 1 y Ejemplo 1). En consecuencia, el problema técnico es resuelto por la invención tal como se define en la reivindicación 1.”

En otras palabras, dice que “la administración de la composición farmacéutica reivindicada, en lugar de la rFSH de D1, **evita la subdosificación o sobredosificación de las pacientes con bajo peso corporal y alta AMH** y, por lo tanto, **mantiene la eficacia, al tiempo que evita efectos secundarios como el SHO.**”

Al final, manifiesta que “la sociedad solicitante sostiene que no hay nada en el estado de la técnica que motive a una persona medianamente versada en la materia, a modificar la enseñanza de D1 para llegar a la invención con la expectativa de tratar con éxito a estas pacientes específicas de bajo peso corporal y alta AMH. Por lo tanto, la reivindicación 1 es inventiva sobre D1”.-Negrilla y subraya del texto original-.

TERCERO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado N° NC2020/0004059 del 31 de marzo del 2020, requerida en dos oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, mediante los Oficios N° 10563 del 8 de julio de 2022 y N° 19052 del 24 de noviembre de 2022.

En el primer requerimiento de fondo, la Dirección de Nuevas Creaciones elevó objeciones a todo el pliego reivindicatorio por reclamar métodos de tratamiento y/o el uso de un medicamento para el tratamiento de la infertilidad. En respuesta al Oficio N° 10563 la

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

solicitante presentó argumentos sobre la patentabilidad de la invención e incluyó nuevas reivindicaciones 1 a 5, bajo el radicado N° NC2020/0004059 del 3 de octubre de 2022.

Posterior a ello, a Dirección de Nuevas Creaciones emitió un segundo requerimiento en donde reiteró la objeción por métodos de tratamiento para las nuevas reivindicaciones 2 a 5 y además comunicó que la descripción no era clara ni completa -al no mencionar una composición que incluyera sus componentes y proporciones, como la reclamada-. Adicional a ello, objetó la claridad de la reivindicación 1 y el nivel inventivo de la materia reclamada respecto de las enseñanzas del documento D1 -WO2013/020996-.

En atención al Oficio N° 19052 la solicitante el 14 de febrero de 2023 presentó una modificación al capítulo reivindicatorio, bajo el número N° NC2020/0004059. Sin embargo, la Oficina no aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio por ampliar materia y consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo, al establecer que la reivindicación 1 no es clara por relacionarse con el uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la infertilidad, y carecer de nivel inventivo respecto de las enseñanzas del documento D1, además que la materia de las reivindicaciones 2 a 5 aún reclamaba métodos de tratamiento, por lo que decidió denegar la patente mediante la Resolución N° 29957 de 31 de mayo de 2023.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...).

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer protocolos individualizados de estimulación ovárica controlada (EOC), para utilizar en la fertilización *in vitro*, que disminuyan el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica de una dosificación efectiva de las pacientes más delgadas (peso <60 kg) con HAM alta a la vez que se reduce el riesgo de estimulación excesiva y SHEO en estas pacientes (que puedan ser más proclives a este riesgo porque tienen HAM alta y bajo peso corporal).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un régimen de dosificación que comprende la administración de una dosis diaria equivalente a 6 a 8 µg de FSH recombinante junto con las composiciones que se emplean en este régimen.

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Capítulo reivindicatorio modificado

En primer lugar, es de advertir que el artículo 34 de la Decisión 486 es claro al establecer que *“el solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.”*

En relación con la facultad que otorga el mencionado artículo 34 para modificar la solicitud en cualquier estado del trámite, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado que *“(…) la solicitud se modifica a través de una nueva presentación de las reivindicaciones, aclarando determinados aspectos de la descripción del invento o reformando todo aquello que pueda dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la Administración.”*¹

En cuanto al ámbito y alcance de la modificación, el mismo Tribunal ha establecido que *“la única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial.”*²

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta en el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2023/0009113 del 7 de julio de 2023 con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia. Al respecto, esta Oficina considera lo siguiente:

- Alcance de la modificación

El nuevo capítulo reivindicatorio incorporado en el escrito del recurso de reposición, reemplaza en su totalidad el evaluado durante la actuación administrativa y está conformado por una (1) reivindicación comprendida en las categorías de producto, por lo que se ajusta a lo previsto en el artículo 14 de la Decisión 486 en cuanto tiene que ver con las categorías inventivas.

En cuanto a las modificaciones realizadas al nuevo capítulo, la Oficina advierte que en la única reivindicación independiente de producto 1 se reclama:

“Una composición farmacéutica que se caracteriza porque la composición farmacéutica comprende 0.18 ml de una solución de FSH recombinante en agua con una concentración de 33.3 µg de FSH recombinante/ml de agua, la cual rFSH incluye sialilación α 2,3 y α 2,6, que se caracteriza porque de 85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3, y de 10% a 15% de la sialilación total es sialilación α 2,6.”

¹ TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso 31-IP-2011. P. 11.

² Ibidem. P. 11.

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Respecto al objeto y sustento de la modificación propuesta esta instancia encuentra que la sociedad recurrente eliminó de su pliego reivindicatorio toda referencia a métodos de tratamiento, por lo que esta objeción se da por superada. De igual forma, se advierte que en la descripción inicial de la solicitud se revela que *“la sustancia activa de Rekovelle® es folitropina delta (FE999049). Rekovelle es altamente sialilado e incluye sialilación α 2,3 y α 2,6, en donde cerca de 85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3 y cerca de 10% a 15% de la sialilación total es sialilación α 2,6”* (Pág. 20; líneas 1 a 4). Por lo tanto, se considera que la materia ahora reclamada es clara y se encuentra racionalmente sustentada en la solicitud inicial.

Por lo anterior, se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por concepto de modificaciones voluntarias (Recibo N° 191152 del 7 de julio de 2023).

Resultado del análisis de Nivel Inventivo

Respecto a lo argumentado por la recurrente sobre este particular, en primer lugar, es importante aclarar que de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 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.

Ahora bien, en el presente caso se observa que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo de la solicitud divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y, por lo tanto, presenta características técnicas similares, razón por la cual no cumple con lo establecido en el mencionado artículo 18.

En efecto, verificado el análisis de nivel inventivo efectuado en el acto impugnado se observa que el documento citado: WO2013/020996 -D1-, pertenece al campo técnico de la invención y fue publicado con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 1 de septiembre de 2017.

- Estado de la técnica más cercano a la invención

El documento D1 enseña una serie de composiciones para estimulación ovárica controlada, que incluyen como principio activo la hormona estimulante del folículo de tipo recombinante (rFSH), caracterizada por un patrón de sialilación, en el que del 1% al 50% de la sialilación total es α -2,6-sialilación, y del 50% al 99% de la sialilación total es α -2,3-sialilación. De igual forma, el antecedente revela que *“se midieron las cantidades en porcentaje relativas de ácido α -2,3 y α -2,6-siálico en rFSH purificada (ejemplo 6) usando técnicas conocidas”* (Ej. 7) y se presenta un ensayo de dosis-respuesta, utilizando el número de ovocitos recuperados -como criterio de valoración principal-, así:

Tabla 1						
	5,2 μ g	6,9 μ g	FE 999049 8,6 μ g	10,3 μ g	12,1 μ g	GONAL-F 11,3 μ g
Seleccionados						334
Aleatorizados y expuestos	42	45	44	45	46	43
Estratos con alto nivel de AMH (15,0 – 44,9 pmol/l)	23	26	24	24	26	25
Estratos con bajo nivel de AMH (5,0 – 14,9 pmol/l)	19	19	20	20	21	18
Por protocolo	40	42	42	44	44	43



Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Y sobre este ensayo, advierte que las dosis de FE999049 (rFSH) se establecieron mediante el contenido de proteína (µg) en vez de por la actividad biológica. Por tanto, las dosis de FE999049 empleadas fueron de 5,2 µg (90 UI), 6,9 µg (120 UI), 8,6 µg (150 UI), 10,3 µg (180 UI) o 12,1 µg (210 UI), respectivamente.

Aunado a ello, en su figura 7 se revela el efecto del peso corporal sobre los ovocitos recuperados (para los estratos con bajo nivel de AMH), en las diversas dosis evaluadas. Y advierte que la variación entre pacientes de peso corporal de 45 kg y las de 90 kg es menor de aproximadamente 0,5 ovocitos; por lo que concluye que no se requiere una dosificación según el peso corporal en pacientes con bajo nivel de AMH cuando la dosis de 20 FE999049 es de al menos 12 µg, al no existir una variación significativa en los ovocitos recuperados con el peso corporal, como se muestra a continuación:

Tabla 2

	FE 999049				GONAL-F	
	5,2 µg	6,9 µg	8,6 µg	10,3 µg	12,1 µg	11,3 (11) µg
Ovocitos recuperados						
Todos	5,2 (3,3)	7,9 (5,9)	9,2 (4,6)	10,6 (7,0)	12,2 (5,9)	10,4 (5,2)
Alto nivel de AMH	5,9 (3,9)	9,1 (6,4)	10,6 (4,8)	13,6 (7,8)	14,4 (5,8)	12,4 (5,4)
Bajo nivel de AMH	4,5 (2,2)	6,3 (4,9)	7,4 (3,8)	6,9 (3,6)	9,4 (4,9)	7,8 (3,4)

Los datos son la media (D.E.)

Finalmente, el documento D1 afirma que *“existe una heterogeneidad considerable asociada con las preparaciones FSH que está relacionada con diferencias en las cantidades de las diversas isoformas presentes. Las isoformas de FSH individuales presentan secuencias de aminoácidos idénticas, pero difieren en el grado en que se modifican de manera postraducciona; isoformas particulares se caracterizan por heterogeneidad de las estructuras de ramificación de hidrato de carbono y las distintas cantidades de incorporación de ácido siálico (un azúcar terminal), que parecen influir ambas en la actividad biológica de la isoforma específica”* (Pág. 4, líneas 12 a 17).

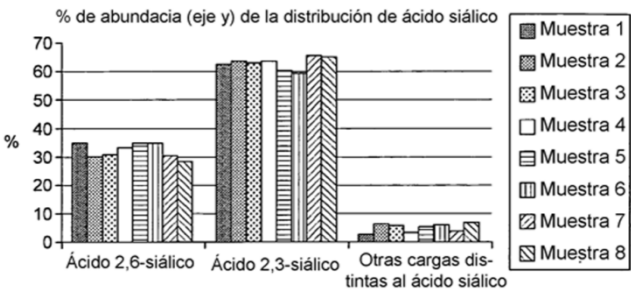


FIG. 4

- Diferencia entre la invención y el documento más cercano

Ahora bien, en virtud a la inclusión de nuevas características técnicas en la reivindicación independiente (1) la diferencia cierta entre la materia ahora reclamada y la revelada en el estado de la técnica se limita al porcentaje de sialilación de la hormona estimulante del folículo de tipo recombinante (rFSH), que de acuerdo con la solicitud se encuentra entre 85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3, y de 10% a 15% de la sialilación total es sialilación α 2,6 mientras que en el documento D1 el patrón de sialilación, es del 28% al 50% de la sialilación total es α-2,6-sialilación, y del 50% al 70% de la sialilación total es α-2,3-sialilación (Ejemplo 8a).



Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

- Efecto técnico asociado a la diferencia

En este punto, este Despacho corrobora que no existe un efecto técnico probado asociable al principio activo de las composiciones que comprenden la hormona humana estimulante (FSH) recombinante producida en células humanas con el patrón de sialilación definido en la solicitud denominada “FE 999049”, puesto que las mismas fueron contrastadas con composiciones que presentan con folitropina alfa producida en células de ovario de hámster chino (CHO) y no con aquellas elaboradas en líneas celulares humanas (Per.C6, HEK293, o HT1080) como las reveladas en el documento D1 (Ej. 4 del antecedente).

- Problema técnico objetivo

Por lo anterior, efectivamente el problema técnico de la solicitud consiste en: ¿Cómo obtener composiciones de la hormona humana estimulante del folículo (FSH) recombinante alternativas a las reveladas en el documento D1?

- Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Ahora bien, dado que:

- (i) No existe una prueba técnica en la solicitud relacionada con un efecto técnico asociable a la hormona humana estimulante del folículo (FSH) con el patrón de sialilación específico definido en la solicitud, y
- (ii) el documento D1 en su tabla 2 ya revelaba que las mujeres con “Bajo nivel de AMH” requiere de una dosis mayor que aquellas con “Alto nivel de AMH” (no menor a 12,1 µg) de manera similar al efecto reclamado por la solicitud, así

Tabla 2						
	FE 999049					GONAL-F
	5,2 µg	6,9 µg	8,6 µg	10,3 µg	12,1 µg	11,3 (11) µg
Ovocitos recuperados						
Todos	5,2 (3,3)	7,9 (5,9)	9,2 (4,6)	10,6 (7,0)	12,2 (5,9)	10,4 (5,2)
Alto nivel de AMH	5,9 (3,9)	9,1 (6,4)	10,6 (4,8)	13,6 (7,8)	14,4 (5,8)	12,4 (5,4)
Bajo nivel de AMH	4,5 (2,2)	6,3 (4,9)	7,4 (3,8)	6,9 (3,6)	9,4 (4,9)	7,8 (3,4)

Los datos son la media (D.E.)

Este Despacho encuentra que las enseñanzas por sí solas del documento D1 sugieren tanto las características técnicas esenciales de la solicitud como el efecto técnico previsto para las composiciones reclamadas, por lo que sus enseñanzas específicas permiten perfectamente desvirtuar el nivel inventivo de la materia ahora reclamada.

- Respecto de las pruebas técnicas presentes en el expediente administrativo

EJEMPLO 1 – Rekovelle

En primer lugar, es necesario señalar que en este ejemplo específico la solicitud simplemente hace referencia a que el principio activo de una composición denominada Rekovelle® “es una FSH recombinante expresada en un línea celular PER.C6® sometida a ingeniería genética por los métodos revelados en WO2013/020996 y WO2009/127826A... La sustancia activa de Rekovelle ® es folitropina delta (FE999049).

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Rekovelle es altamente sialilado e incluye sialilación α 2,3 y α 2,6, en donde cerca de 85% a 90% de la sialilación total es sialilación α 2,3 y cerca de 10% a 15% de la sialilación total es sialilación α 2,6.”

De donde, se infiere que el procedimiento general de elaboración de la FSH recombinante en líneas celulares humanas está divulgado en el documento D1 -WO2013/020996- y/o WO2009/127826A, tal y como lo refiere el solicitante en este ejemplo.

EJEMPLO 2

Respecto al ensayo presentado en este ejemplo se indica que “*el objeto de determinar la relación dosis respuesta de FE 999049 y el número de oocitos recuperados...*

Se observó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa a FE 999049 con respecto al número de oocitos recuperados en la población global y para cada estrato de asignación aleatoria de HAM. Se alcanzaron tasas de embarazo aceptables con todas las dosis de FE 999049”.

De donde se concluye que, aunque el tratamiento con “FE 999049” mejora la tasas de embarazo aceptables frente al control (población global), tampoco se expone un análisis comparativo con una composición de hormona humana estimulante recombinante (rFSH), con un patrón de sialilación como el divulgado en el documento D1.

EJEMPLO 3 - Análisis retrospectivo del ensayo de Fase II

Frente al análisis retrospectivo del protocolo de dosificación “no fija” presentado en este ejemplo, puesto que en este se indica que:

*“el perfil dosis-respuesta observado con FE 999049 fue similar en el ensayo europeo y el ensayo japonés... Los solicitantes han descubierto que para sujetos que tienen una HAM baja ($HAM < 15 \text{ pmol/L}$ por litro) se requiere una dosis razonablemente alta de folitropina delta (por ejemplo, $12 \mu\text{g}$) para lograr esto. Con esta dosis, se recuperarán de 8 a 14 ovocitos del 60% de los sujetos con HAM baja. Esta es una mejora inesperada y significativa con respecto al tratamiento de sujetos con HAM **baja tratados con 150 UI de Gonaf**, en que se recuperan de 8 a 14 ovocitos de 10 solo el 33% de los sujetos. La solicitante ha descubierto que no es necesario ajustar esta dosis de acuerdo con el peso corporal del paciente.*

Sin embargo, el 60% de la población (y el 80% de las mujeres menores de 30 años tratadas por infertilidad) tienen una HAM alta (es decir, $HAM \geq 15 \text{ pmol/L}$). Para estos sujetos, generalmente es bastante sencillo recuperar una 15 media de 9 a 11 ovocitos; el problema con los protocolos de estimulación es el riesgo de SHEO. La solicitante ha descubierto que en pacientes a los que se les administran dosis bajas de folitropina delta existe una relación entre los ovocitos recuperados y el peso corporal del sujeto.” (Pág. 4)

Este Despacho concluye que el efecto descrito para este ensayo está directamente asociado a “*la posología de REKOVELLE*”, ya que “*está individualizada para cada uno de los pacientes y tiene como objetivo obtener una respuesta ovárica asociada a un perfil de seguridad/eficacia favorable*”, puesto que además requiere un ajuste de dosificación, el cual se limita para las mujeres **con una $HAM \geq 15 \text{ pmol/L}$** , de acuerdo con **el régimen de dosificación previsto en la tabla A**, así:

Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Tabla A Régimen posológico

HAM (pmol/L)	<15	15- 16	17	18	19- 20	21- 22	23- 24	25- 27	28- 32	33- 30	≥40
Dosis fija diaria de REKOVELLE	12,0 µg	0,19 µg/ kg	0,18 µg/ kg	0,17 µg/ kg	0,16 µg/ kg	0,15 µg/ kg	0,14 µg/ kg	0,13 µg/ kg	0,12 µg/ kg	0,11 µg/ kg	0,10 µg/ kg

µg: microgramos

En conclusión, este ejemplo solo confirma que el efecto disminución en la incidencia de la SHEO está directamente asociado a **la dosis y la respuesta biológica de manera personalizada**, es decir, al régimen de tratamiento administrado a cada individuo pero no directamente a la composición de hormona humana estimulante recombinante (rFSH), con un patrón de sialilación reclamado, tan es así, que la solicitud indica sobre el particular que:

“En los siguientes ciclos de tratamiento la dosis diaria de REKOVELLE deberá mantenerse o modificarse de acuerdo con la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo anterior. Si la paciente tuvo una respuesta ovárica adecuada en el ciclo anterior y no presentó SHEO, se deberá usar la misma dosis diaria. En caso de hiporrespuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el siguiente ciclo deberá aumentarse en 25% o 50%, de acuerdo con el grado de respuesta observado. En caso de hiperrespuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el siguiente ciclo deberá disminuirse en 20% o 33%, de acuerdo con el grado de respuesta observado. En las pacientes que presentaron SHEO o estuvieron en riesgo de SHEO en un ciclo anterior, la dosis diaria para el siguiente ciclo es 33% más baja que la dosis del ciclo en el cual sobrevivieron el SHEO o el riesgo de SHEO. La máxima dosis diaria es de 24 microgramos.

La eficacia y seguridad del régimen posológico individualizado de FE 999049 con base en el nivel sérico de HAM y el peso corporal de la mujer han sido confirmadas en un ensayo grande de Fase 3, ESTHER-1 (ensayo basado en la evidencia de estimulación con RFSH humana en Europa y el resto del mundo), realizado en 11 países que incluyen Europa, Norteamérica y Latinoamérica” (Pág. 6).

Ensayo ESTHER-1

Sobre este ensayo multicéntrico, es oportuno hacer énfasis en que el mismo afirma que **“se demostró que FE 999049 en su régimen posológico individualizado fue no inferior a la folitropina alfa con respecto a la tasa de embarazo en curso (30,7% frente a 31.6%) y la tasa de implantación en curso (35,2% frente a 35,8%). Para la población global, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en términos del número de oocitos recuperados, con un promedio de 10,0 con FE 999049 y 10,4 con folitropina alfa. No obstante, el régimen posológico individualizado de FE 999049 en comparación con folitropina alfa condujo a un número mayor estadísticamente significativo de oocitos recuperados en las pacientes con HAM 15 pmol/L (población en riesgo de hiperrespuesta) con un promedio de 11,6 frente a 13,3”**. De donde se advierte, que un ajuste en el régimen de dosificación en el subgrupo de pacientes con HAM <15 pmol/L (población en riesgo de hiporrespuesta), con la composición de la hormona humana estimulante recombinante obtenida en líneas celulares humanas respecto de la obtenida en células CHO logra un efecto biológico:

- equiparable respecto a las tasa de embarazo y de implantación, y
- mayor respecto a los oocitos recuperados.



Resolución N° 34300

Ref. Expediente N° NC2020/0004059

Sin perjuicio de lo anterior, dado que la solicitante omitió presentar una prueba comparativa en donde se valore una composición de la hormona humana estimulante recombinante (rFSH), respecto de otra composición que presente una rFSH con un patrón de sialilación divulgado en el documento D1 y que además el documento D1 ya revelaba que las mujeres con “Bajo nivel de AMH” requiere de una dosis mayor que aquellas con “Alto nivel de AMH” (Tabla 2; no menor a 12,1 µg), así:

Tabla 2						
	5,2 µg	6,9 µg	FE 999049 8,6 µg	10,3 µg	12,1 µg	GONAL-F 11,3 (11) µg
Ovocitos recuperados						
Todos	5,2 (3,3)	7,9 (5,9)	9,2 (4,6)	10,6 (7,0)	12,2 (5,9)	10,4 (5,2)
Alto nivel de AMH	5,9 (3,9)	9,1 (6,4)	10,6 (4,8)	13,6 (7,8)	14,4 (5,8)	12,4 (5,4)
Bajo nivel de AMH	4,5 (2,2)	6,3 (4,9)	7,4 (3,8)	6,9 (3,6)	9,4 (4,9)	7,8 (3,4)

Los datos son la media (D.E.)

Este Despacho concluye que no existe evidencia de un efecto técnico de la materia reclamada y, como consecuencia, tampoco mérito inventivo para revocar la Resolución N° 29957 de 2023 teniendo en cuenta los aspectos técnicos señalados en la parte considerativa del presente acto administrativo.

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 29957 de 31 de mayo de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad Ferring B.V., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 27 de junio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

