

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178794- -00009-0000

Fecha: 2013-11-21 13:16:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA DE ANTICUERPO ANTI-HER2".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 11-178.794.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 27 de Agosto de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **15882**, en relación con la Capítulo Reivindicatorio actualmente presentados y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otra parte, en relación con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería claro toda vez que se incluyen términos y rangos indefinidos, el anticuerpo reclamado no se encuentra definido por las secuencias de sus CDRs, empleo de términos que refieren a funcionalidad de los ingredientes de la composición y se caracteriza al equipo reclamado por el uso, lo cual no es permitido.

A este respecto me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que se clarifique la reclamación en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que estas modificaciones de ninguna manera corresponden a una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que estas tienen como única finalidad definir más claramente la invención en concordancia con las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación.

De esta forma, se ha modificado la Reivindicación 1 restringiendo los rangos específicos de concentración de cada uno de los componentes de la formulación farmacéutica. Así mismo, dentro del contexto de la invención el término "altamente" es ampliamente es claramente comprendido por la persona medianamente versada en la materia.

De igual forma, el Señor Examinador afirma que el anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 27 no se encuentra correctamente definido. A este respecto es deseo del Solicitante reemplazar el término "anticuerpo anti-HER2" por "un anticuerpo anti-HER2 seleccionado del grupo de Traztuzumab, Pertuzumab y T-DM1. Esta modificación presenta soporte en las páginas 16 y 17 de la memoria descriptiva.

En cuanto a las objeciones realizadas por el Señor Examinador, en cuanto al empleo de los términos que refieren la función de los componentes de la formulación farmacéutica, es oportuno aclarar que las reivindicaciones que incluían los términos objetados han sido modificadas especificando el nombre de cada una de las especies.

En relación a la objeción del Examinador en relación con la definición de "T-DM1", el Solicitante aclara que éste se encuentra plenamente definido en la memoria descriptiva en la página 39; línea 5.

En este sentido me permito resaltar que las referenciadas modificaciones de ninguna manera se constituyen en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única intención es enfocar la reclamación en realizaciones particulares, plenamente sustentadas dentro las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación:

- **Reivindicación 1.** Con el fin de mejorar la claridad de la reclamación, se ha reemplazado la expresión "*un anticuerpo anti-HER2*", por la referencia a que dicho compuesto es seleccionado del grupo que comprende Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1, tal como se señala en la página 11; líneas 16 a 24. De igual forma, se restringen el agente regulador de pH a tamponador de histidina cuyo soporte se encuentra en la página 9; líneas 5 a 10. Así mismo, el estabilizante es

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

restringido a α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa soportado en la página 9; línea 14 – 15, y opcionalmente metionina Página 11; líneas 20 – 21.

- **Reivindicaciones 2 a 4.** Corresponden a las actualmente presentadas.
- **Reivindicaciones 5 a 7.** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- **Nueva Reivindicación 5.** Corresponde a la reivindicación 8 actualmente presentada
- **Nueva Reivindicación 6.** Tiene como base las reivindicaciones 9 y 10 actualmente presentadas.
- **Reivindicaciones 11 y 12.** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- **Nueva Reivindicación 7 y 8.** Corresponde a las reivindicaciones 13 y 14 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 15.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Nueva reivindicación 9.** Tienen como base la reivindicación 16 actualmente presentada.
- **Nueva reivindicación 10.** Corresponde a la reivindicación 17 actualmente presentada.
- **Reivindicación 18.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Nuevas Reivindicaciones 11 a 19.** Corresponden a las reivindicaciones 19 a 27 actualmente presentadas.
- **Nuevas reivindicaciones 20 y 21.** Tienen como base las reivindicaciones 28 y 29 actualmente presentadas.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **21 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención.

Con respecto a dicho capítulo reivindicatorio modificado me permito resaltar que este sería completamente claro para la persona versada en la materia, que encontraría que las expresiones allí usadas definen de manera inequívoca los componentes incluidos dentro de la formulación farmacéutica estable reclamada.

A la luz de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado reclama de manera clara y concisa las formulaciones farmacéuticas de la invención, tal como sería evidente para la persona versada en la materia, y por lo tanto dicho capítulo supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados por la presente solicitud resultarían obvios a la luz de las enseñanzas de los documentos **US 6267958 (D1)** y **US 2007071675 (D2)**.

En conexión con lo anterior el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente obtener las composiciones reclamadas por la presente solicitud incluyendo dentro de las composiciones de D1 la hialuronidasa empleada en el documento D2.

A este respecto me permito resaltar que las enseñanzas los citados documentos no podrían conducir de manera indefectible a la formulación que es objeto de la presente solicitud, mucho menos tomando en consideración todas sus características técnicas esenciales.

De esta forma, la presente solicitud proporciona una novedosa formulación farmacéutica estable, altamente concentrada que muestra que es posible proporcionar formulaciones líquidas con concentraciones elevadas de dos proteínas diferentes, que pueden prepararse con mayor facilidad y un a un costo inferior al de la formulaciones liofilizadas y además son mucho más fáciles de manipular ya que no es necesaria la redisolución final del producto final liofilizado (reconstitución) y está listo para su uso.

Por su parte, el documento D1 describe una formulación de proteína liofilizada estable, que se puede reconstituir con un diluyente adecuado para generar una alta concentración de proteína reconstituida. Dicha formulación es adecuada para la administración subcutánea luego de dicha manipulación. Dentro de la formulaciones

ejemplificadas se encuentran las que comprenden anticuerpos anti-IgE anti-HER2, los cuales se encuentran en presencia de un agente lioprotector y han sido preparadas a través de liofilización. El liofilizado es reconstituido, generando una alta concentración de proteína, sin pérdida aparente de estabilidad de la misma.

Así mismo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, adecuadas para la administración parenteral. En particular en el párrafo [0184] refiere a soluciones inyectables que comprenden entre 0.1 – 205 mg/ml del anticuerpo, y como adyuvantes un agente regulador de pH de histidina y tensioactivos. No obstante, el documento D2 claramente no divulga o sugiere la formulación que comprenda todas y cada una de las características técnicas esenciales como la reclamada en la nueva reivindicación 1.

En este sentido, quiero muy respetuosamente llamar la atención de ese Despacho en relación con la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio, la cual está dirigida claramente a formulaciones farmacéuticas altamente concentradas que comprende un anticuerpo anti-HER2 y una enzima hialuronidasa en combinación con agentes reguladores de pH, un agente estabilizador y un tensioactivo no iónico. Es decir, la presente invención proporciona nuevas formulaciones con dos proteínas diferentes con alta concentración de las mismas.

Por lo tanto, para resolver el problema técnico que se plantea en la solicitud se proporciona la novedosa formulación farmacéutica estable altamente concentrada de un anticuerpo activo anti-HER2, para inyección subcutánea que además comprende una enzima hialuronidasa, es decir, dos proteínas en una única formulación. En virtud del nuevo capítulo reivindicatorio, la formulación de la presente invención comprende éstas dos proteínas en combinación e intervalos específicos de un agente regulador de pH, un estabilizador y un agente tensioactivo no iónico, logrando resolver el problema técnico planteado por la solicitud asociado a la obtención de una alta concentración y que además es estable a largo plazo.

Es oportuno resaltar, que no corresponde a una tarea de rutina formular dos proteínas diferentes en una solución líquida altamente concentrada, la cual sea estable durante un tiempo prolongado, máxime cuando para la persona versada en la materia es de pleno conocimiento que la enzima hialuronidasa rHuPH20 presenta diferente sensibilidad a los excipientes comparado con un anticuerpo como Trastuzumab, que como es bien conocido es sensible a la temperatura, razón por la cual es necesario almacenarlo de 2 a 8°C, así como sensible a condiciones de estrés tal como la agitación del mismo.

En consecuencia, las formulaciones tal y como se reclaman en la presente solicitud no podrían ser derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, citados por el Señor Examinador ni de forma independiente ni en combinación.

Es importante resaltar, que tal y como se expone en la presente solicitud, la formulación de la invención debe tener una alta concentración de proteínas y debe ser estable durante el tiempo. Cabe destacar, que una formulación farmacéutica que proporcione estabilidad durante un tiempo prolongado es comercialmente útil, teniendo en cuenta la compleja cadena de suministro necesaria, para garantizar la disponibilidad de ese tipo de terapias en un tiempo prolongado. Es de gran importancia tener en cuenta que las compañías farmacéuticas tienen grandes departamentos de desarrollo que invierten recursos para desarrollar formulaciones farmacéuticas adecuadas que cumplan los requisitos de las autoridades reguladoras y las exigencias del mercado.

En consecuencia, la estabilización de formulaciones no es una actividad que se pueda derivar de manera obvia, máxime cuando para una persona normalmente versada en la materia es de pleno conocimiento que no todos los principios activos se comportan igual frente a todos los excipientes y componentes dentro de una formulación farmacéutica, y que la estabilidad de principios activos de ninguna manera puede ser extrapolable de ser así, la investigación y desarrollo asociada a labores de estabilidad no sería necesaria.

Adicionalmente, muy respetuosamente quiero llamar la atención de ese Despacho en relación con la importancia y ventaja técnica que presentan la formulación subcutánea de Trastuzumab revelada en los documentos Anexos I y II.

Es así como me refiero al Anexo I. el que se revelan datos de un estudio de PrefHer, que corresponde a un aleatorio, multicéntrico diseñado para determinar la preferencia de los pacientes con respecto a la vía de administración de Herceptin, en más de 400 pacientes con cáncer de mama. Es estudio se encuentra en curso actualmente en más de 70 centros de salud en 12 países. Los pacientes fueron escogidos aleatoriamente y recibieron 4 ciclos de Herceptin administrado por vía subcutánea y 4 ciclos adicionales de Herceptin administrados por vía intravenosa o al contrario. Adicionalmente, se realizó un subestudio para recopilar datos sobre el tiempo empleado en la administración subcutánea del tratamiento en los centros de salud.

De acuerdo con los resultados obtenidos (Tablas páginas 2 y 3), la administración subcutánea del activo es preferida por los pacientes y equipos de

salud, debido que reduce los tiempos en que los pacientes reciben tratamiento, lo que en consecuencia mejora la eficiencia de los centros encargados de la administración de dicho tratamientos.

De igual forma, según el estudio realizado por PrefHer, el uso de la formulación subcutánea disminuyó el tiempo de tratamiento de la quimioterapia en un 58 % en pacientes con cáncer de mama, lo que podría proporcionar la capacidad y el ahorro de recursos para los hospitales y los equipos de salud. Además, el 92% de los pacientes incluidos en el estudio manifestaron su preferencia por la formulación subcutánea que es menos invasiva y experimentaron menos dolor o irritación que con la formulación intravenosa.

Asimismo, el documento Anexo II. refiere a la reducción de tiempo de administración subcutánea de Herceptin. Dejando ver claramente ventajas sobre la administración intravenosa del activo, entre las que se destaca que la formulación subcutánea esta lista para ser administrada, lo que reduce el riesgo de contaminación durante la reconstitución y lógicamente el tiempo empleado para la preparación.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados una formulación farmacéutica con todas y cada una de las características de la que es objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos que las formulaciones farmacéutica altamente concentradas permitirían una estabilidad mejorada a largo plazo, es claro que el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto al arte previo más cercano.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja completamente la materia para la cual se busca protección.

De otra parte, me permito indicar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la reclamación es totalmente clara y concisa, sin hacer referencia a usos, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la formulación farmacéutica reclamada por la presente invención no podría obtenerse de manera evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos.

6. Me permito presentar los siguientes Anexos:

- Copia de las páginas **103** a **105** que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio, descrito dentro del presente memorial, constituido por **21** reivindicaciones.
- **Anexo I.** "Data show Roche's new subcutaneous form of Herceptin is preferred by patients and could save resources in Europe's hospitals" F. Hoffmann-La Roche. Basilea, 30 de Septiembre de 2013.
- **Anexo II.** "Roche's new timesaving formulation of Herceptin approved in Europe for the treatment of HER2-positive breast cancer" F. Hoffmann-La Roche. Basilea, 02 de Septiembre de 2013.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

4. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T. P. 53.215

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 que comprende:
 - a. entre 120 ± 18 mg/ml de Traztuzumab, Petuzumab y T-DM1 o una combinación de tales anticuerpos;
 - b. entre 1 a 50 mM de un agente tamponador de histidina que proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$;
 - c. entre 15 a 250 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa y opcionalmente entre 5 a 25 mM de metionina;
 - d. entre 0,01 y 0,08% de un tensioactivo no iónico; y
 - e. de más de 150 y hasta 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.
2. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 2.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.
3. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 12.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.
4. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada, de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 1.000 a 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.
5. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tampón de histidina es histidina/HCl 20 mM.
6. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la concentración de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa es 210 mM.
7. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tensioactivo no iónico es un polisorbato seleccionado de entre el grupo que consiste de polisorbato 20, polisorbato 80 y un copolímero de polietileno y polipropileno.
8. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente

concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la concentración del polisorbato es de 0,02% (p/v), 0,04% (p/v) o 0,06% (p/v), respectivamente.

9. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 ± 18 mg/ml de un anticuerpo anti-HER2, seleccionado del grupo que consiste de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 10 a 30 mM, o 20 mM de un agente tamponador de histidina; 150 a 250 mM, o 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente metionina como un segundo estabilizante a una concentración de 5 a 25 mM o 5 a 15 mM, o 10 mM; de 0,01 a 0,08 % de un tensoactivo no iónico; y de 1.000 a 16.000 U/ml, o 1.500 a 12.000 U/ml o 2.000 U/ml, o 12.000 U/ml respectivamente de una enzima hialuronidasa.

10. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 ± 18 mg/ml de anticuerpo anti-HER2, seleccionado de entre el grupo de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 10 a 30 mM, o 20 mM de un tampón histidina; 150 a 250 mM o 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente metionina como segundo estabilizante a una concentración de 5 a 25 mM, o 5 a 15 mM, o 10 mM; de 0,01 a 0,08 % de un tensoactivo no iónico; y 1.000 a 16.000 U/ml, o 1.500 a 12.000 U/ml, o 2.000 U/ml o 12.000 U/ml respectivamente de una enzima hialuronidasa.

11. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de anticuerpo anti-HER2, seleccionado de entre el grupo de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 20 mM de un tampón histidina; 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente 10 mM de metionina como segundo estabilizante; 0,04 a 0,06 % de polisorbato 20; y 12.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

12. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de anticuerpo anti-HER2, seleccionado de entre el grupo de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1; 20 mM de un tampón histidina; 210 mM de α,α -trehalosa

dihidratada o sacarosa; y opcionalmente 10 mM de metionina como segundo estabilizante; 0,04 a 0,06 % de polisorbato 20; y 2.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

13. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la enzima hialuronidasa es rHuPH20.

14. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende 120 mg/ml de Trastuzumab; 20 mM de L-histidina /HCl a un pH de 5,5; 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada y 10 mM de metionina, 0,04% de un polisorbato 20, y 2.000 U/ml de rHuPH20.

15. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su administración subcutánea o intramuscular.

16. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que es estable tras la congelación y descongelación.

17. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma líquida.

18. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma liofilizada.

19. Un dispositivo de inyección que comprende una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

20. Un equipo que comprende uno o más viales que contienen la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

21. El equipo de acuerdo con la reivindicación 20 que comprende además un dispositivo de inyecciones.

Media Release



Basel, 30 September 2013

Data show Roche's new subcutaneous form of Herceptin is preferred by patients and could save resources in Europe's hospitals

- Use of new Herceptin formulation reduced the time needed for pharmacists and doctors to treat patients
- Subcutaneous Herceptin also reduced the amount of time patients spent at the treatment centre

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) today presented data from the PrefHer study at the European Cancer Congress (ECC) in Amsterdam showing that its new, EU-approved subcutaneous formulation of Herceptin (trastuzumab) is preferred by patients and healthcare teams alike, reduces the time patients spend receiving treatment, can free up healthcare providers' time and helps improve health centre efficiency. PrefHer is one of the first ever studies to examine patient preference for a cancer therapy.

"Living with breast cancer is very challenging and being able to lead as normal a life as possible during treatment is incredibly important," said Hal Barron, MD, Roche's Chief Medical Officer and Head of Global Product Development. "Patients prefer the subcutaneous formulation of Herceptin to the intravenous form because they spend less time in hospital and it also saves valuable time for healthcare providers."

More than 80,000 patients receive Herceptin each year in Europe, and patients may be treated with the medicine for several years. In the PrefHer study, use of the subcutaneous formulation cut the time patients with early breast cancer spent in chemotherapy suites by more than half (58%), potentially providing capacity and resource savings for hospitals and healthcare teams.

Additionally, almost all patients (92%) preferred the less invasive subcutaneous formulation. Overwhelmingly, this was because patients spent less time at the treatment centre and felt they experienced less pain or irritation than with the intravenous form.

The data are featured in a poster presentation¹ today at ECC in Amsterdam by Erwin de Cock from the United BioSource Corporation in Barcelona, Spain (Abstract P128, Monday 30 September, Hall 4). The PrefHer patient preference data² were presented on Saturday by Prof. Lesley Fallowfield, from Brighton &

Sussex Medical School, University of Sussex, in Falmer, UK (Abstract P719, Saturday 28 September, Hall 4).

About the PrefHer study

PrefHer is an international phase II, randomised, multicentre, cross-over study designed to determine patient preference regarding the route of administration of Herceptin. Over 400 patients with HER2-positive early breast cancer were enrolled in the study, which is currently ongoing at over 70 sites in 12 countries. Patients undergoing adjuvant treatment with Herceptin were randomised to receive four cycles of Herceptin administered subcutaneously followed by four cycles of Herceptin administered intravenously, or the reverse sequence, in two study arms:

- Cohort 1 patients received four cycles of subcutaneous Herceptin via a single-use injection device (SID) and four cycles of IV Herceptin.
- Cohort 2 patients received four cycles of subcutaneous Herceptin via a hand-held syringe and four cycles of IV Herceptin.

A time-and-motion substudy is being conducted alongside the trial to collect data on the time healthcare professionals at the treatment centres spend on activities related to each patient treatment session. The process time per patient is calculated as the sum of the mean task times when Herceptin was administered via IV versus Herceptin via the subcutaneous route.

At ECC, time-and-motion data from both the SID (Cohort 1) and hand-held syringe (Cohort 2) is presented for France, Switzerland, Denmark and Italy.

Time-and-motion sub-study arm comparisons	Single-use injection device (SID)	Hand-held syringe
“Active” healthcare professional time (SC vs. IV)	Reductions in mean healthcare professional time ranged from 16–36% for SID vs. IV (Switzerland–France)	Reductions in mean healthcare professional time ranged from 21–52% for the hand-held syringe vs. IV (Denmark–France)
Patient chair time	Relative reductions in mean chair time ranged from 65–68% for SID vs. IV (Switzerland / Denmark–France)	Relative reductions in mean chair time ranged from 58–79% for the hand-held syringe vs. IV (France/Italy–Denmark)

	Mean healthcare professional time (min)			Extrapolated mean healthcare professional time (18 cycles, hours)			Mean chair time		
Country	IV	Manual SC	IV-SC	IV	Manual SC	IV-SC	IV	Manual SC	IV-SC
Denmark	24.0	18.9	5.1 (21%)	7.2	5.7	1.5	70.9	15.1	55.8 (79%)
France	29.9	14.2	15.7 (53%)	9.0	4.2	4.8	84.0	34.9	49.1 (58%)
Italy	22.7	13.5	9.2 (41%)	6.7	4.1	2.6	64.1	23.8	40.3 (63%)
Switzerland	28.7	19.7	9.0 (31.4%)	8.6	5.9	2.7	109.8	31.2	78.6 (72%)

PrefHer study arm comparisons	Single-use injection device	IV
	n=236 evaluable patients, 4 cycles of SC trastuzumab followed by 4 of IV, or vice versa	
Primary endpoint		
Patient preference	91.5%	6.8%
Secondary endpoints		
Healthcare professional satisfaction	73.8%	1.9%
Patients' reasons for preference of Single-use injection device (top 3 reasons)	Time saving Less pain/discomfort Convenience	

About Roche’s HER2-targeted medicines

Roche has been leading research into the HER2 pathway for over 30 years and is committed to improving the health, quality of life and survival for patients with both early and metastatic stage HER2-positive disease.

Roche has developed a number of innovative medicines which have helped transform the treatment of HER2-positive breast cancer. HER2-positive breast cancer is a particularly aggressive form of the disease which affects approximately 20 percent of patients. Over the past 15 years the outlook for patients with HER2

disease has improved to the extent that patients with the disease experience better outcomes than those of patients with HER2-negative disease.

Eligibility for treatment with Roche HER2-medicines is determined by a diagnostic test, saving time from the outset by identifying those patients who will likely benefit from them.

About breast cancer

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide³. Each year, about 1.4 million new cases of breast cancer are diagnosed worldwide, and over 450,000 women will die of the disease annually³. In HER2-positive breast cancer, increased quantities of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) are present on the surface of the tumour cells. This is known as “HER2 positivity” and affects approximately 15-20 percent of women with breast cancer⁴. HER2-positive cancer is a particularly aggressive form of breast cancer⁵.

About Roche

Headquartered in Basel, Switzerland, Roche is a leader in research-focused healthcare with combined strengths in pharmaceuticals and diagnostics. Roche is the world’s largest biotech company, with truly differentiated medicines in oncology, infectious diseases, inflammation, metabolism and neuroscience. Roche is also the world leader in in vitro diagnostics and tissue-based cancer diagnostics, and a frontrunner in diabetes management. Roche’s personalised healthcare strategy aims at providing medicines and diagnostic tools that enable tangible improvements in the health, quality of life and survival of patients. In 2012 Roche had over 82,000 employees worldwide and invested over 8 billion Swiss francs in R&D. The Group posted sales of 45.5 billion Swiss francs. Genentech, in the United States, is a wholly owned member of the Roche Group. Roche is the majority shareholder in Chugai Pharmaceutical, Japan. For more information, please visit www.roche.com.

All trademarks used or mentioned in this release are protected by law.

Roche Group Media Relations

Phone: +41 61 688 8888 / e-mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Alexander Klauser (Head)
- Silvia Dobry
- Daniel Grotzky
- Štěpán Krácala

References

- 1 De Cock, E. Manual injection of subcutaneous trastuzumab vs intravenous infusion for HER2-positive early breast cancer: A time-and-motion study. European Cancer Congress, abstract #P128.
- 2 Fallowfield, L. Reasons for patients' preferences for subcutaneous or intravenous trastuzumab in the PrefHer study. European Cancer Congress, abstract #P719.
- 3 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- 4 Wolff A.C et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 131, January 2007.
- 5 Slamon D et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-83.

Media Release



Basel, 2 September 2013

Roche's new timesaving formulation of Herceptin approved in Europe for the treatment of HER2-positive breast cancer

- **Subcutaneous formulation is administered in two to five minutes, rather than 30 to 90 minutes with the standard intravenous form**
- **Herceptin is used to treat more than 80,000 patients each year in Europe**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) announced today that a new injectable (subcutaneous) formulation of Herceptin (trastuzumab) has been approved by the European Commission for the treatment of HER2-positive breast cancer, an aggressive sub-type of the disease. The approval is for both early and later stages of treatment.

"More than 90,000 women in Europe are diagnosed with HER2 positive breast cancer every year," said Hal Barron, MD, Roche's Chief Medical Officer and Head of Global Product Development. "We are pleased this new, formulation of Herceptin may enable patients to spend less time in the hospital and more time getting on with their lives."

Research shows that maintaining a normal life and spending time with friends and family can improve the wellbeing of women with breast cancer^{1,2}. The new formulation may reduce the amount of time patients spend in hospital receiving treatment with Herceptin as it can be administered at least six times faster than the standard intravenous form.

About the pivotal study

The European Commission's approval was based on data from the HannaH study which showed that the subcutaneous formulation of Herceptin was associated with comparable efficacy (pathological complete response, pCR) to Herceptin administered intravenously in women with HER2-positive early breast cancer and resulted in non-inferior trastuzumab plasma levels. Overall, the safety profile in both arms of the HannaH study was consistent with that expected from standard treatment with Herceptin and chemotherapy in this setting. No new safety signals were identified.

F. Hoffmann-La Roche Ltd

4070 Basel
Switzerland

Group Communications
Roche Group Media Relations

Tel. +41 61 688 88 88
Fax +41 61 688 27 75
www.roche.com

About Herceptin

Herceptin is a humanised monoclonal antibody designed to target and block the function of HER2, a protein produced by a specific gene with cancer-causing potential when it is overexpressed. The mode of action of Herceptin activates the body's immune system and suppresses HER2 signalling to target and destroy the tumour.

Since Herceptin was first approved in 1998, this targeted medicine has been used to treat more than 1.3 million patients worldwide. Given on its own as monotherapy, as well as in combination with or following standard chemotherapy, Herceptin has been shown to improve overall survival, response rates and disease-free survival while maintaining quality of life in women with HER2-positive breast cancer. Eligibility for Herceptin treatment is determined by a diagnostic test, saving time from the outset by identifying those patients who would derive greater benefit from alternative treatments.

The subcutaneous form of Herceptin is a ready-to-use liquid formulation that is administered as a 600 mg/5 ml fixed dose every three weeks. This simplifies healthcare procedures by removing the need for reconstitution or dose calculation according to the body weight of individual. A loading dose is not required when using subcutaneous administration.

The subcutaneous formulation uses technology developed by Halozyme Therapeutics, Inc. (NASDAQ: HALO) that temporarily and reversibly degrades hyaluronan, a gel-like substance that forms a barrier between cells under the skin. This enables the 5 ml volume of the subcutaneous formulation of Herceptin to be rapidly dispersed and absorbed over a greater area.

About breast cancer

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide³. Each year, about 1.4 million new cases of breast cancer are diagnosed worldwide, and over 450,000 women will die of the disease annually³. In HER2-positive breast cancer, increased quantities of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) are present on the surface of the tumour cells. This is known as "HER2 positivity" and affects approximately 15-20 percent of women with breast cancer⁴. HER2-positive cancer is a particularly aggressive form of breast cancer⁵.

About Roche

Headquartered in Basel, Switzerland, Roche is a leader in research-focused healthcare with combined strengths in pharmaceuticals and diagnostics. Roche is the world's largest biotech company, with truly differentiated medicines in oncology, infectious diseases, inflammation, metabolism and neuroscience. Roche is also the world leader in in vitro diagnostics and tissue-based cancer diagnostics, and a frontrunner in diabetes management. Roche's personalised healthcare strategy aims at providing medicines and diagnostic tools that enable tangible improvements in the health, quality of life and survival of patients. In 2012 Roche had over 82,000 employees worldwide and invested over 8 billion Swiss francs in R&D. The Group posted sales of 45.5 billion Swiss francs. Genentech, in the United States, is a wholly owned member of the Roche Group. Roche is the majority shareholder in Chugai Pharmaceutical, Japan. For more information, please visit www.roche.com.

All trademarks used or mentioned in this release are protected by law.

Roche Group Media Relations

Phone: +41 61 688 8888 / e-mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Alexander Klauser (Head)
- Silvia Dobry
- Daniel Grotzky
- Štěpán Kráčala

References

¹ Kroenke CH, et al. *Breast Cancer Res Tr.* 2013; 37(1): 261-271

² Slevin ML, et al. *Br J Cancer.* 1996; 74(8): 1275-1279.

³ Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

⁴ Wolff A.C et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*—Vol 131, January 2007.

⁵ Slamon D et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-83.