

Comunicado de prensa ROVI

ROVI INICIA EL DESARROLLO CLÍNICO DE UNA NUEVA FORMULACIÓN TRIMESTRAL DE LETROZOL (LETOZOL LEBE)

- El objetivo de la nueva formulación trimestral es alcanzar bioequivalencia de niveles plasmáticos de Letrozol frente a la administración de dosis orales diarias de Femara® 2,5 mg.
- Con este nuevo programa clínico de Letrozol LEBE, ROVI estima que podría acortar los tiempos de investigación frente a los que resultarían de una formulación anual, permitiendo así que el producto pudiera, previsiblemente, comercializarse varios años antes.
- ROVI prevé reducir el importe de inversión necesario para lograr los objetivos de este proyecto.

Madrid, 25 de abril de 2023

Los resultados positivos del ensayo LISA-1, de los que ROVI ya informó al mercado, han demostrado que el primer desarrollo de Letrozol (Letrozol ISM® anual) permite predecir la obtención de una supresión estrogénica superior a Femara® (con una pauta de 100 mg al inicio más 100 mg a las 8 semanas, y dosis anuales de 100 mg en mantenimiento frente a dosis orales diarias de 2,5 mg) manteniendo niveles plasmáticos de Letrozol significativamente inferiores a los que se alcanzan con dosis orales diarias de 2,5 mg de Femara®, teniendo en cuenta que la inhibición de la enzima aromatasa y, por tanto, la reducción de la síntesis de estrógenos es el único mecanismo farmacológico conocido para Letrozol.

ROVI solicitó el asesoramiento de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América (EE.UU.) con el fin de utilizar la supresión de los niveles plasmáticos de estrógenos (estradiol y estrona) como marcador subrogado de eficacia en un ensayo clínico de superioridad en la inhibición estrogénica de Letrozol ISM® frente a Femara® en grupos paralelos de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano hormonodependiente. La propuesta estaba fundamentada en que la inhibición estrogénica es el único mecanismo farmacológico de Letrozol. Sin embargo, la FDA rechazó el uso de esta variable como marcador subrogado de eficacia.

ROVI contactó de nuevo con la FDA el 26 de octubre de 2022 para consensuar el desarrollo clínico del producto. Tal y como se comunicó en el *Capital Markets Day* de noviembre de 2022, la FDA ha requerido a ROVI que realice un ensayo clínico de eficacia en mujeres con cáncer de mama avanzado utilizando como variable principal la Supervivencia Libre de Progresión (PFS o *Progression Free Survival*) o la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR u *Objective Response Rate*). Asimismo, la FDA sugirió que ROVI solicitase un nuevo asesoramiento (“*End of Phase 2 meeting*”) tras la finalización de dicho ensayo clínico para valorar el diseño de un nuevo estudio que dé soporte al registro del producto.

A la vista de estos asesoramientos recibidos de la FDA, el desarrollo clínico que previsiblemente se requeriría para obtener la autorización de comercialización (al menos en EE.UU.) para la formulación anual de Letrozol ISM® supondría, primero, la realización de un ensayo clínico de Fase 2 en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado de Letrozol ISM® vs Femara®, ambos medicamentos en combinación con inhibidores CDK 4/6, y, tras este, un ensayo clínico de Fase 3 en mujeres con cáncer de mama temprano. Se trata de un camino clínico que probablemente tendría una duración de más de 10

años y requeriría una inversión muy superior a la prevista inicialmente, antes de poder presentar el dossier para solicitar la autorización de comercialización del producto. Por todo ello, ROVI ha decidido dejar en pausa, por el momento, el desarrollo clínico de Letrozol ISM® anual.

Por otra parte, el conocimiento adquirido con los resultados del ensayo LISA-1 ha permitido a ROVI, durante este tiempo, progresar en el desarrollo preclínico de una nueva formulación trimestral de Letrozol (Letrozol LEBE) que aspira a obtener niveles plasmáticos equivalentes a los obtenidos con dosis orales diarias de 2,5 mg de Femara®. Actualmente, este candidato ha completado todas las fases de evaluación preclínica y se encuentra disponible para iniciar el desarrollo clínico.

En consecuencia, ROVI acaba de solicitar en Europa la autorización de un ensayo clínico para evaluar la seguridad y la caracterización farmacocinética de dosis únicas crecientes de Letrozol LEBE en mujeres postmenopáusicas sanas. Este nuevo ensayo clínico (estudio LEILA-1) tiene un diseño de varias cohortes, y en cada una de ellas las voluntarias tomarán 2,5 mg diarios de Femara® durante 14 días y, tras un período de lavado de al menos 28 días, recibirán una dosis única de Letrozol LEBE. Este ensayo tendría una duración aproximada de 2 años y su coste ascendería a aproximadamente 5 millones de euros.

El objetivo de este ensayo es (i) validar las conclusiones obtenidas en el desarrollo preclínico del producto sobre su capacidad de ser bioequivalente a la formulación oral y (ii) identificar la dosis de Letrozol LEBE necesaria en humanos para la obtención de niveles plasmáticos equivalentes a Femara® en estado estacionario.

Tras la finalización de este primer ensayo clínico, ROVI prevé la realización de un ensayo clínico pivotal de

bioequivalencia/biodisponibilidad de Letrozol LEBE de acuerdo con los requerimientos establecidos por la vía regulatoria 505 (b)(2) de la FDA y la directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo. ROVI anticipa que dicho ensayo clínico evaluará la bioequivalencia de Letrozol LEBE frente a Femara® en estado estacionario. La duración estimada de este ensayo sería de unos 2 años.

En función de los resultados esperables del estudio LEILA-1, ROVI anticipa dos posibles escenarios clínicos para dar soporte a la autorización comercial del producto:

1. Si los resultados del ensayo de caracterización farmacocinética LEILA-1 permiten prever que Letrozol LEBE cumple criterios de bioequivalencia; en este caso, ROVI presentará el dossier para solicitar la autorización comercial del producto tras la finalización del estudio de bioequivalencia/biodisponibilidad.
2. Si los resultados del ensayo de caracterización farmacocinética LEILA-1 permiten anticipar que Letrozol LEBE no cumple todos los criterios de bioequivalencia, pero sí demuestra la bioequivalencia en concentraciones mínimas de Letrozol en estado estacionario; en este caso, ROVI podría tener que realizar además un único ensayo clínico de eficacia que dé soporte a la autorización comercial del producto.

Acerca de ROVI

ROVI es una compañía farmacéutica paneuropea, especializada y dedicada a la investigación, desarrollo, fabricación bajo licencia y comercialización de pequeñas moléculas y especialidades biológicas. La compañía, en continuo proceso de expansión internacional, tiene filiales en Portugal, Alemania, Reino Unido, Italia, Francia y Polonia y

cuenta con una cartera diversificada de más de 40 productos comercializados, en la que destaca su producto de referencia, Bemiparina, que ya se comercializa en 89 países de todo el mundo. Asimismo, en 2017, ROVI inició la comercialización de su biosimilar de enoxaparina, desarrollado internamente, en Europa, que se comercializa ya en 38 países. ROVI continúa desarrollando la tecnología de la Plataforma ISM®, una línea de investigación puntera en el campo de la liberación prolongada de fármacos con ventajas demostradas. Para más información, visite www.rovi.es

Nota aclaratoria sobre informes con previsiones de futuro

Este comunicado de prensa contiene informaciones con previsiones de futuro. Dichas informaciones con previsiones de futuro implican riesgos conocidos y desconocidos, incertidumbres y otros factores que pueden hacer que los resultados, la rentabilidad o los logros reales de ROVI, o sus resultados industriales, sean materialmente diferentes de los resultados, rentabilidad o logros futuros, expresados o implícitos en dichas informaciones sobre previsiones de futuro. Las informaciones contenidas en este comunicado representan las perspectivas y previsiones de ROVI a la fecha de este comunicado. ROVI desea hacer constar que los acontecimientos y desarrollos futuros pueden provocar cambios en dichas perspectivas y previsiones. No obstante, si bien ROVI puede optar por actualizar estas informaciones con previsiones de futuro en algún momento posterior, desea advertir expresamente de que no siempre está obligada a hacerlo. Estas declaraciones con previsiones de futuro no deben tomarse como base, en el sentido de que representan las perspectivas o previsiones de ROVI, en cualquier fecha posterior a la fecha de este comunicado.