



Hecho Relevante

A LA COMISIÓN NACIONAL DEL MERCADO DE VALORES

Madrid, 25 de octubre de 2017

En cumplimiento de lo previsto en el artículo 228 de la Ley del Mercado de Valores y en el artículo 17 del Reglamento (UE) nº 596/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril, sobre abuso de mercado, y como continuación al hecho relevante número 249265 del pasado 7 de marzo de 2017, Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A. (“ROVI” o la “Sociedad”) envía y hace pública la presentación adjunta referente a la actualización de la Fase III-Prima 3 del proyecto de Risperidona ISM® de ROVI (DORIA®) en castellano, presentación que distribuyó ayer día 24 en la versión inglesa, y a la que se podrá acceder a través de la página web de la Sociedad. Asimismo, ROVI mantuvo el día 24 de octubre una reunión con analistas e inversores para actualizar la información sobre este proyecto.

D. Juan López-Belmonte Encina

Consejero Delegado

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.



DORIA®

La forma inyectable de risperidona de efecto rápido y larga duración

Basada en nuestra tecnología patentada ISM®



Exención de responsabilidades

Este documento ha sido preparado por Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A. (“ROVI” o la “empresa”), solamente para su utilización durante esta presentación.

La información y cada una de las opiniones y afirmaciones incluidas en este documento no han sido verificadas por profesionales independientes, y por tanto, no hay garantía de imparcialidad, exactitud, totalidad o precisión de la información u opiniones, así como las afirmaciones incluidas en esta presentación. Ni la empresa ni sus asesores asumen ninguna responsabilidad por cualquier perjuicio o pérdida que puedan surgir por la utilización de este documento o la información contenida en el mismo.

Este documento no constituye un ofrecimiento o invitación para adquirir o suscribir acciones, conforme a la Ley del Mercado de Valores y su normativa de desarrollo. Por otra parte, este documento no constituye una oferta de compra, venta o intercambio de valores, ni ninguna solicitud de ningún tipo de derecho de voto, o aprobación en los Estados Unidos de América o ninguna otra jurisdicción.

Ni este documento, ni ninguna de sus partes tiene carácter contractual, y no pueden utilizarse para formalizar o constituir ningún tipo de acuerdo ni ningún tipo de obligación.

Esta presentación puede contener información y afirmaciones o declaraciones sobre proyecciones futuras sobre ROVI. Estas proyecciones futuras no constituyen hechos históricos y están normalmente identificadas por el uso de términos “espera”, “anticipa”, “cree”, “pretende”, “estima” y expresiones similares.

En este sentido, aunque ROVI cree que las expectativas incluidas en tales afirmaciones son razonables, se les advierte a los inversores y accionistas de ROVI de que la información sobre futuros proyectos está sujeta a riesgos e incertidumbres, de la que una parte considerable es difícil de predecir, y que por tanto, ROVI no puede controlar. Estos riesgos pueden provocar que los resultados y la realización real puede diferir de forma sustancial de los expresados, implícitos o estimados de la información y proyectos futuros. Entre estos riesgos e incertidumbres se incluyen los enviados por Rovi a la Comisión General del Mercado de Valores, los cuales están disponibles para el público.

Se recomienda que las decisiones relativas a inversiones no se basen en proyecciones futuras, las cuales se refieren al momento actual de la publicación. Todas las proyecciones futuras que a continuación se indican y realizadas por ROVI o alguno de sus directores, managers, empleados o representantes están sujetas expresamente a la advertencia indicada anteriormente. Las proyecciones futuras incluidas en esta presentación se basan en la información disponible hasta la fecha. Excepto cuando así se requiera por motivos legales, ROVI no asume ninguna obligación de actualizar sus declaraciones o revisar sus proyecciones futuras, incluso en el caso de publicación de nuevos datos ni en el caso de que surjan nuevos datos.

Índice

Resumen ejecutivo

1. Esquizofrenia y antipsicóticos

- A. Esquizofrenia y antipsicóticos
- B. Inyectables de larga duración (LAI)

2. Tecnología ISM®

3. DORIA®

- A. Risperidona ISM®: DORIA®
- B. Plan de desarrollo del medicamento DORIA®
 - a) Conclusión de las Fases I y II
 - b) Estudio Prisma 3. Fase III
 - c) Biodisponibilidad comparativa
 - d) Estrategia regulatoria
 - e) Innovación para necesidades médicas insatisfechas en la esquizofrenia
 - f) Resultado clínico predecible y sólido

4. Cinco principales mercados en Europa y EEUU de medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia

5. Actualización de Enoxaparina y Letrozol ISM®

6. Proyecciones de los costes de I+D

7. Conclusiones

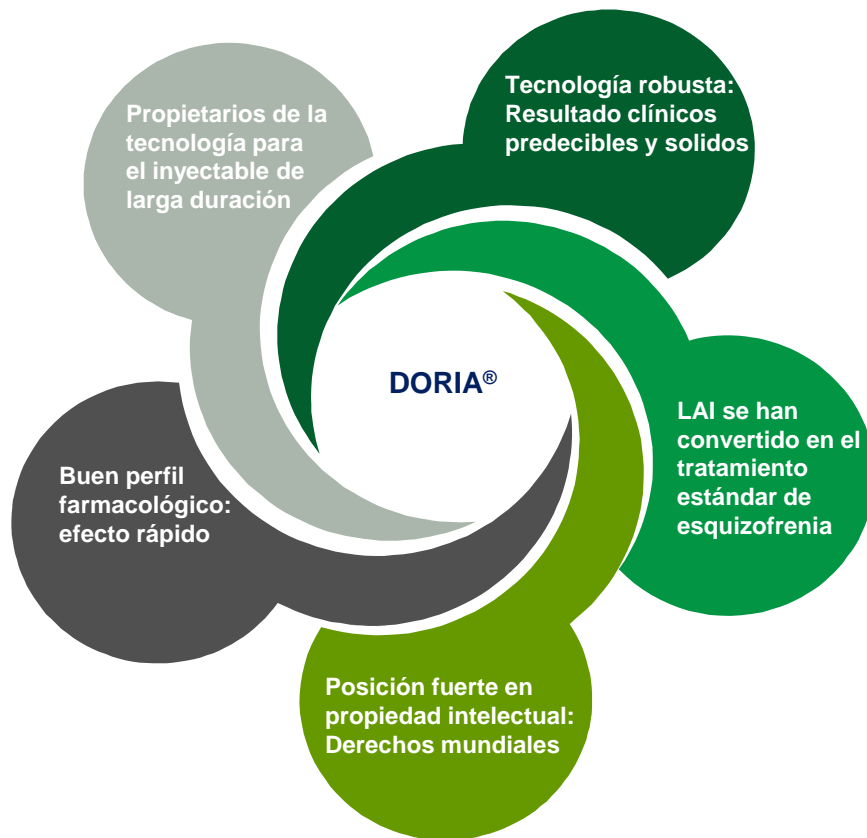


Resumen ejecutivo

- ROVI se encuentra en un momento muy importante de su historia, con el lanzamiento en Europa de nuestro biosimilar de la enoxaparina y el inicio de un estudio de Fase III y otro de Fase I en nuestro pipeline de I+D.
- ROVI ha iniciado un estudio de Fase III de un inyectable de larga duración (LAI) para el tratamiento de la esquizofrenia basado en la tecnología patentada de ROVI ISM[®] y llamado DORIA[®] (antes Risperidona ISM[®]).
- En Estados Unidos y Europa hay alrededor de 3Mn de pacientes* con diagnóstico de trastorno esquizofrénico; esta afección no puede curarse, pero sí hay tratamientos que controlan eficazmente los síntomas.
- Estos tratamientos utilizan antipsicóticos de segunda generación (SGA), que presentan un perfil predecible de eficacia y seguridad; de ellos, la risperidona es el principio activo más utilizado.
- Los inyectables de larga duración (LAI) se están convirtiendo en la referencia para el cuidado de la esquizofrenia en lugar del tratamiento oral, y ROVI ha estudiado con detalle el mercado con Kantar Consulting e IMS antes de tomar decisiones importantes.
- ROVI ha desarrollado DORIA[®], y espera buena evolución de la Fase III, ya que el principio activo (risperidona) es uno de los más utilizados para tratar la esquizofrenia y la tecnología ISM[®] han sido probados en los estudios de la Fases I y II.
- Con DORIA[®], ROVI trata de ocupar un puesto destacado en los mercados de tratamiento de la esquizofrenia con LAIs de Estados Unidos y Europa, con un valor total estimado en 2021 de 3.400 Mn\$ (2.500Mn\$ en Estados Unidos y 930Mn\$ en los cinco principales mercados de Europa).



Resumen ejecutivo: Impulsores estratégicos de DORIA®



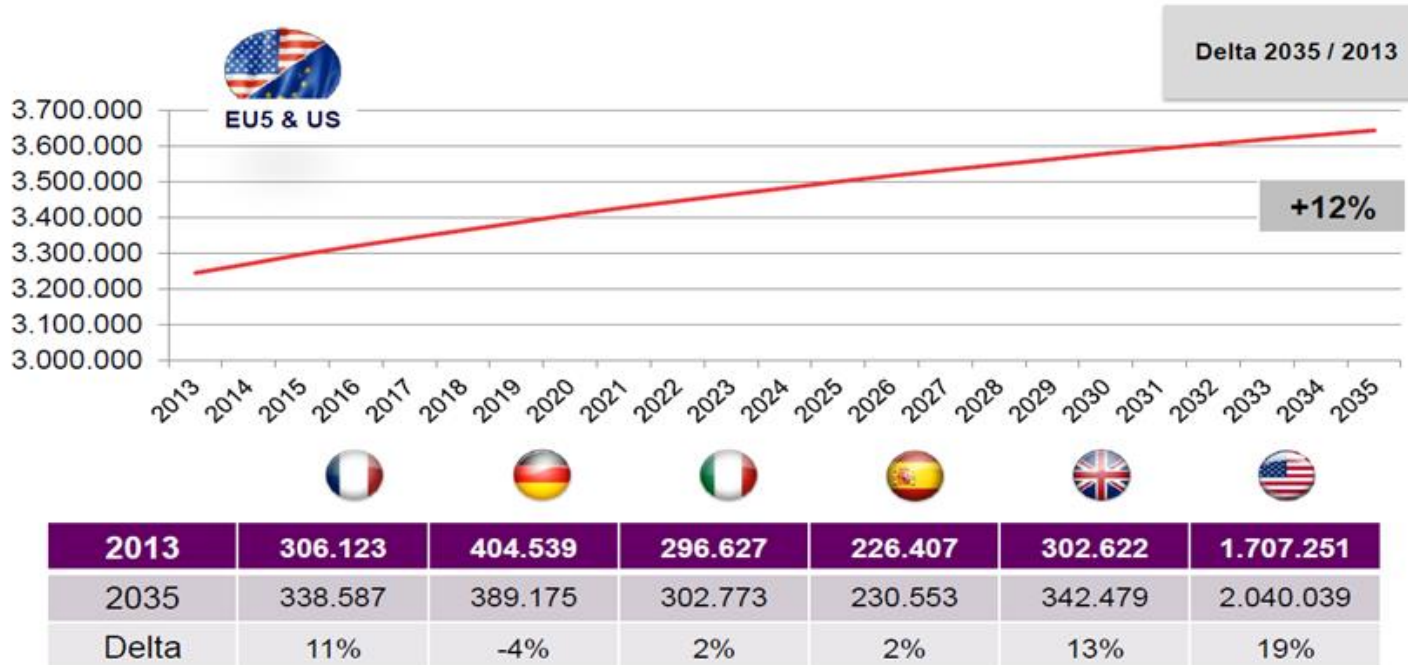
- DORIA® es un inyectable de larga duración (LAI) basado en la tecnología ISM® desarrollada por ROVI.
- Los LAIs se están convirtiendo en el tratamiento habitual de la esquizofrenia.
- DORIA® posee un perfil farmacológico bueno que permite un efecto rápido y una única inyección mensual sin suplementos orales ni dosis de carga.
- La inyección mensual supone la plena supervisión médica del paciente; se eliminan así todos los problemas que pueden surgir con un producto oral.
- La inyección mensual aporta un mejor control de los pacientes y evita las recaídas.
- La inyección mensual garantiza un menor índice de recaídas, lo que justifica la rentabilidad farmacoeconómica de los LAIs.



Esquizofrenia y antipsicóticos

Epidemiología de los trastornos esquizofrénicos

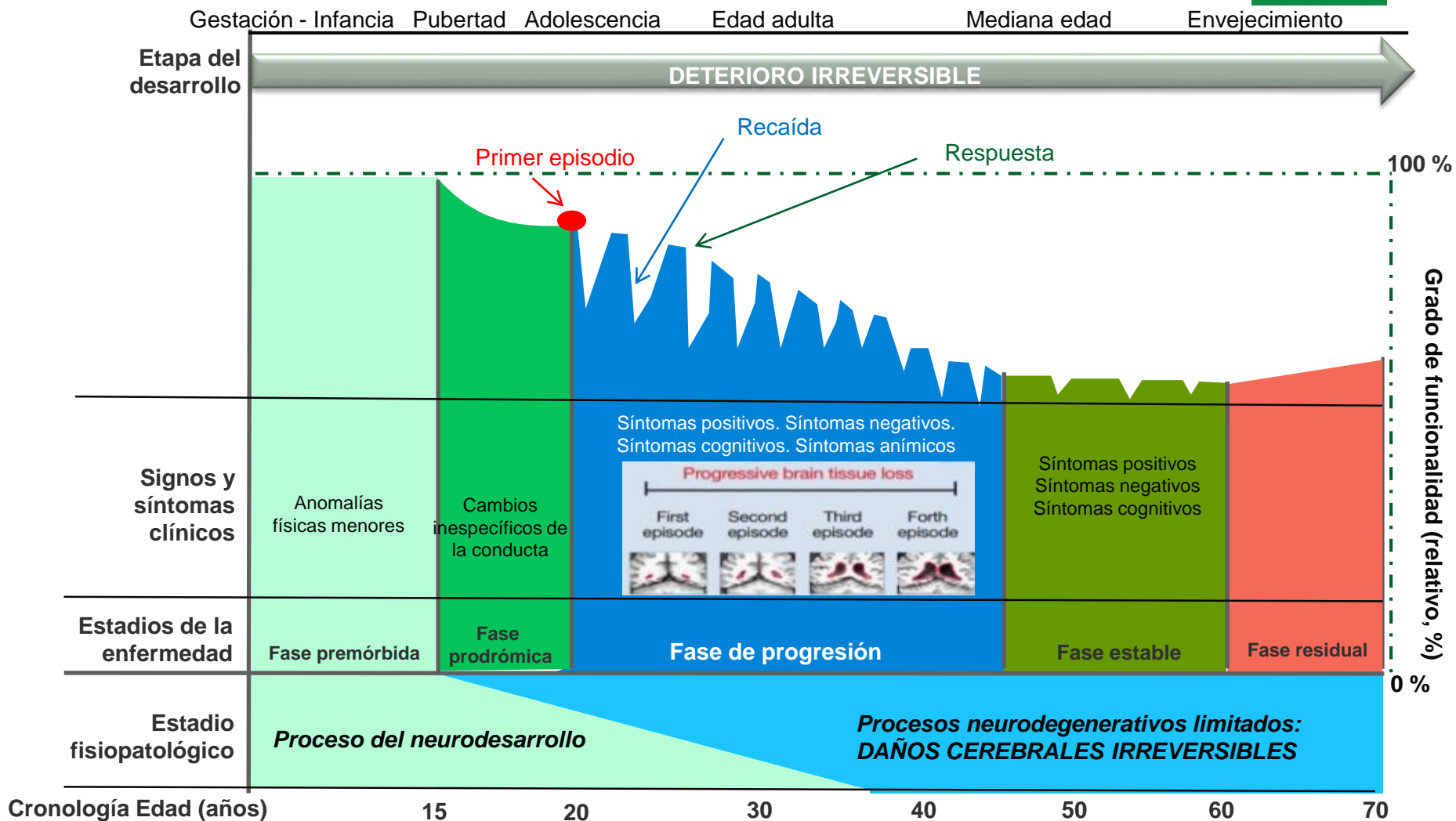
- La esquizofrenia es una enfermedad compleja que no tiene cura, aunque existen tratamientos eficaces para controlar los síntomas y reducir la discapacidad.
- En 2013 estaban diagnosticados 1,7 Mn de trastornos esquizofrénicos en EE.UU. y 1,6 Mn en los 5 grandes mercados de Europa.
- Entre 2013 y 2035** se estima que los trastornos esquizofrénicos crecerán un 19 % en EE.UU. y un 4 % en los 5 grandes mercados europeos, alcanzando los 3,4 Mn de trastornos.



* Fuente: Wu EQ, Shi L, Birnbaum H, Hudson T, Kessler R. "Annual prevalence of diagnosed schizophrenia in the USA: a claims data analysis approach". Psychol Med. 2006 Nov;36(11):1535-1540. Epub 2006 Aug 15 / Standard curve fitting techniques were used with the age- and gender-specific data from this study to determine prevalence by 5 year age cohorts. A point estimate was applied to all years in the analysis / Tizón JL, Ferrando J, Artigue J, Parra B, Parés A, Gomà M, et al., "Neighborhood differences in psychoses: prevalence of psychotic disorders in two socially-differentiated metropolitan areas of Barcelona". Schizophr Res. 2009 Jul;112(1-3):143-148. Epub 2009 May 2.

** Fuente: Epidemiology data-Kantar Health Epi Database©

Curso de la esquizofrenia: trastorno progresivo



Fuente: Sheitman BB, Lieberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment-resistant schizophrenia. J Psychiatr Res. 1998 (May-Aug);32(3-4):143-150

Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. 2nd ed. Newton, PA: Handbooks in Health Care CO; 2011

Fases de la esquizofrenia

FASE AGUDA

FASE DE ESTABILIZACIÓN

FASE ESTABLE

Objetivos del tratamiento*

- Prevenir el daño y controlar la conducta perturbada.
- Reducir la psicosis y los síntomas.
- Determinar y abordar los factores del episodio agudo.
- Lograr una vuelta rápida al mejor grado de funcionamiento.
- Desarrollar una alianza con el paciente y la familia.
- Formular planes de tratamiento a corto/largo plazo
- Conectar al paciente con la atención extrahospitalaria postaguda más apropiada.

- Reducir el estrés del paciente.
- Prestar apoyo para minimizar las probabilidades de una recaída.
- Potenciar la adaptación del paciente a la vida en la comunidad.
- Facilitar la reducción continuada de los síntomas y la consolidación de la remisión.
- Promover el proceso de recuperación.

- Mantener la remisión o el control de los síntomas.
- Mantener o mejorar el grado de funcionalidad y la calidad de vida del paciente.
- Tratar eficazmente los aumentos sintomáticos o las recaídas.
- Continuar vigilando los efectos adversos de los tratamientos.

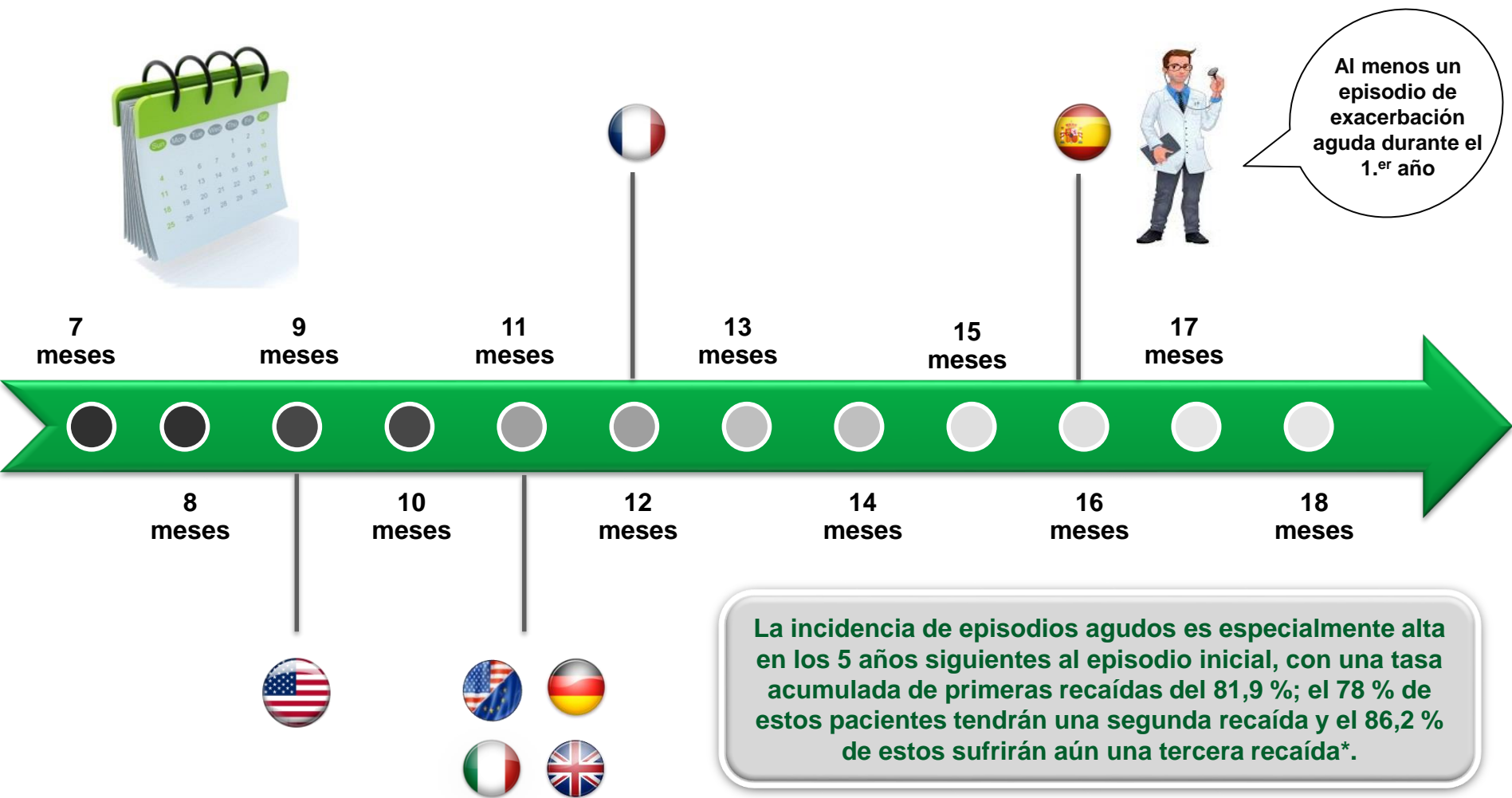
Consideraciones*

- El tratamiento farmacológico debe iniciarse enseguida
- Elección de antipsicóticos: guiada frecuentemente por la experiencia previa del paciente (grado de respuesta sintomático, experiencia de efectos secundarios y vía preferida de administración).
- **Los pacientes con recaídas recurrentes por falta de adherencia son candidatos a la medicación antipsicótica con inyectables de larga duración (LAI).**

- Durante esta fase, reducir la dosis o retirar la medicación de forma prematura puede provocar la recurrencia sintomática y una posible recaída.

- Los medicamentos antipsicóticos reducen considerablemente el riesgo de recaída durante la fase estable de la enfermedad y están claramente recomendados.

Frecuencia de exacerbaciones agudas en pacientes esquizofrénicos



* Fuente: Kantar market study. Internal questionnaire to key leaders opinion Base: Total physicians n=140. Q4. Thinking now about the (INSERT NUMBER FROM S4.1) patients with schizophrenia who have had at least one episode of acute exacerbation in the past year, according to your experience, please indicate how often on average a patient has an episode of acute exacerbation?

Heres et al (2014). Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. European Psychiatry 29 S2 (2014) 1409-1413

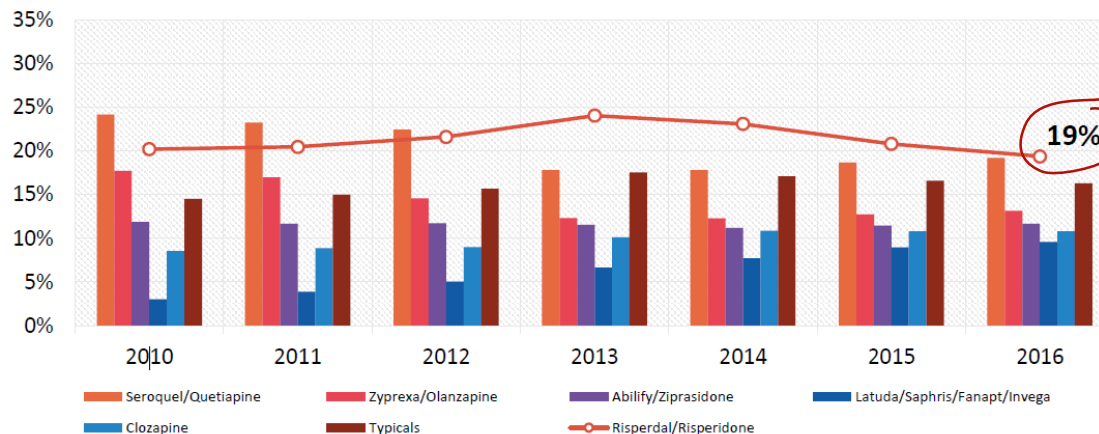
Tratamiento antipsicótico

- El antipsicótico es un medicamento psiquiátrico que actúa ayudando a restablecer el equilibrio entre ciertas sustancias naturales del cerebro (neurotransmisores).
- Los antipsicóticos se emplean sobre todo en los procesos siguientes: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar (manía aguda y episodios mixtos) y depresión psicótica.
- La no adherencia del tratamiento antipsicótico es la causa más frecuente de hospitalización*.
 - Después del primer episodio, si se convierten en pacientes no adherentes: El riesgo de reingreso, se multiplica por 5 durante el primer año.
- Otras consecuencias del incumplimiento:
 - ✓ Mayor riesgo de comorbilidad con un trastorno por consumo de sustancias.
 - ✓ Peor rendimiento cognitivo.
 - ✓ Menor calidad de vida y mayor índice de arrestos, violencia/agresión, victimización y riesgo de suicidio.
 - ✓ Repercusión negativa, emocional y económica, en familias y cuidadores.
- **Los pacientes con recaídas recurrentes por falta de cumplimiento son candidatos a la medicación antipsicótica con inyectables de larga duración (LAI).**

Antipsicóticos de segunda generación (SGA)

- Los antipsicóticos (atípicos) de segunda generación (SGA) prometían mayor eficacia y seguridad que los de primera generación. Estos fármacos pueden administrarse diariamente (orales) o mensualmente (inyectables).
- Las moléculas de la segunda generación son: risperidona, paliperidona, aripiprazol, olanzapina y ziprasidona.
- La risperidona* es uno de los SGA más utilizados y cuenta con datos de eficacia en el tratamiento de los episodios agudos de esquizofrenia.
- En 2016, su cuota de mercado era del 19 % del total de prescripciones para la esquizofrenia.

Cuota del total de prescripciones para la esquizofrenia**



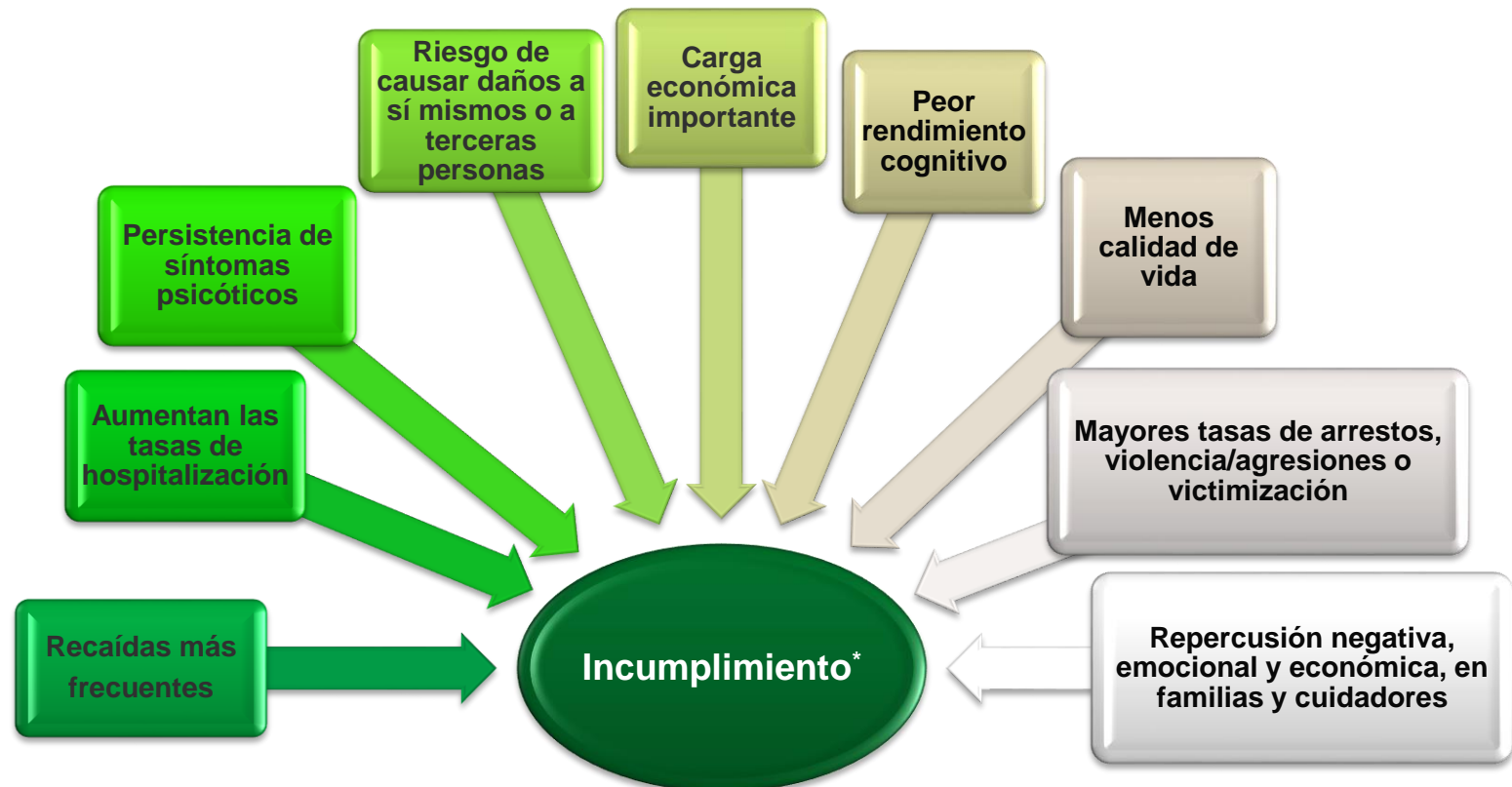
Comparada con el haloperidol, la risperidona ha demostrado mayor eficacia para prevenir recaídas durante la fase de mantenimiento, teniendo además un perfil de seguridad muy bien conocido.

* Fuente: Falkai P, et al; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry. 2005;6(3):132-91. Lehman AF, et al. American Psychiatric Association.; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56.

** Fuente: IMS and Source Healthcare, MAT Apr 2016

El problema del incumplimiento

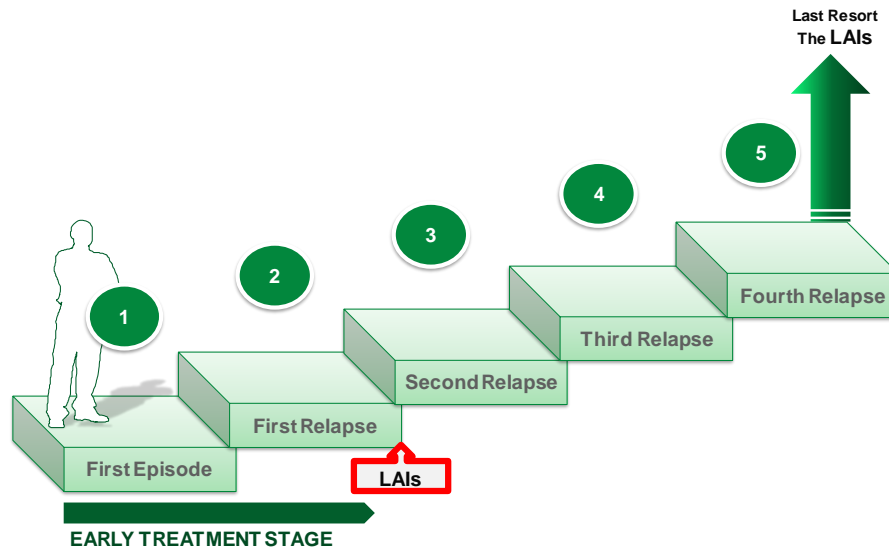
- El desarrollo de nuevas fórmulas farmacéuticas que mejoren el perfil farmacocinético y alarguen el intervalo posológico podría contribuir a mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Las tasas de abandono de los antipsicóticos orales en la esquizofrenia crónica se ha calculado que llegan a ser del 74 % al cabo de 18 meses de tratamiento. En los primeros episodios, alrededor del 46 % continuaron el tratamiento inicial durante 30 días o más y el 42 % dejaron el tratamiento antes de 1 año.



* Fuentes:

- Kaplan et al. (2013) . Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia . Dove Medical Press Limited
- Plan SV. (2016) Medication adherence in patients with schizophrenia. Int J Psychiatry Med. 2016; 51 (2): 211-9
- Heres et al (2014). Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. European Psychiatry 29 S2 (2014) 1409-1413

LAI convirtiéndose en tratamiento habitual



La mayoría de los pacientes con esquizofrenia (alrededor del 80-90 %) sufren una recaída en el curso de la enfermedad. Los episodios psicóticos intercurrentes pueden deberse a mala adherencia al tratamiento de mantenimiento, consumo persistente de sustancias, menor adaptación premórbida o sucesos biográficos estresantes. **Los antipsicóticos inyectables de larga duración se emplean habitualmente para prevenir recaídas.***

La esquizofrenia es una enfermedad crónica debilitante que requiere atención y supervisión médica de por vida. Incluso con tratamiento, la mayoría de los pacientes recaen en el plazo de 5 años y el suicidio puede producirse hasta en un 10 % de los casos. La mala adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales es la causa más frecuente de recaídas. La tasa de abandonos de los antipsicóticos orales en la esquizofrenia va del 26 al 44 %, y hasta dos tercios de los pacientes presentan un cumplimiento al menos parcial, lo que da lugar a un mayor riesgo de hospitalización. (...) Sin embargo, la investigación muestra **mejoras importantes del cumplimiento cuando se administran LAI en lugar de medicamentos orales, hecho que se acompaña de menores tasas de abandonos, recaídas e ingresos hospitalarios.****

Los antipsicóticos de larga duración (LAI) están entre los tratamientos psiquiátricos más eficaces, (...), **investigaciones recientes han señalado que también podrían representar una estrategia eficaz de tratamiento en los casos que están en fases iniciales o en el primer episodio.** (...) estudios recientes de bases de datos y aleatorizados y controlados favorecen el uso de LAI en los pacientes con esquizofrenia en sus primeras fases. (...) **Esta revisión de los datos, discusión y resumen de recomendaciones podría ayudar a clínicos, pacientes, familias, pagadores y demás partes interesadas a caracterizar mejor el papel de los LAI en el tratamiento de la esquizofrenia.*****

Fuentes:

* Chris Fellner (2017). New Schizophrenia Treatments Address Unmet Clinical Needs. P&T, vol.42.Nº2.

** Kaplan et al. (2013). Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. Dove Medical Press Limited

*** Correll et al. . The use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the evidence. J Clin Psychiatry 2016; 77 (suppl 3): 1-24

LAI: Valor superior en el resultado

- Los LAI representan un modo nuevo y superior de abordar el tratamiento de la esquizofrenia, cuyo objetivo es reducir las recaídas que provocan el avance de los daños cerebrales cognitivos e irreversibles.

La administración mensual bajo supervisión médica descarga a pacientes y cuidadores de la responsabilidad de recordar las dosis, garantizando la continuidad del tratamiento.

La administración mensual bajo supervisión médica garantiza que el paciente permanecerá fuera del hospital y que los síntomas estarán controlados, permitiendo asimismo la detección precoz del incumplimiento terapéutico.

La administración mensual bajo supervisión médica garantiza la reducción de las tasas de hospitalización y los costes sanitarios, aportando un valor superior en el resultado.



Tecnología ISM[®]

ISM[®]: Tecnología robusta

- ROVI ha desarrollado una tecnología de liberación prolongada llamada ISM[®] (in-situ microparticles) basada en dos jeringas separadas que contienen a) el fármaco y el polímero (estado sólido), y b) el disolvente (estado líquido).
- La tecnología ISM[®] está protegida por patentes hasta 2033.
- Principales ventajas frente a otras tecnologías ya existentes:
 - ✓ Volumen reducido en comparación con otras tecnologías de liberación prolongada, por lo que Reduce variabilidad en los valores pico con menor dolor a la inyección.
 - ✓ Combina diferentes mecanismos de liberación del fármaco: sin periodo de latencia y reduciendo la fluctuación C_{max} / C_{min}.
 - ✓ Reconstitución extemporánea justo antes de la inyección conectando directamente ambas jeringas, todo en un solo paso.
 - ✓ Mejora en la estabilidad física de la composición ya que no requiere almacenaje en frío.



Fármaco y polímero



Disolvente

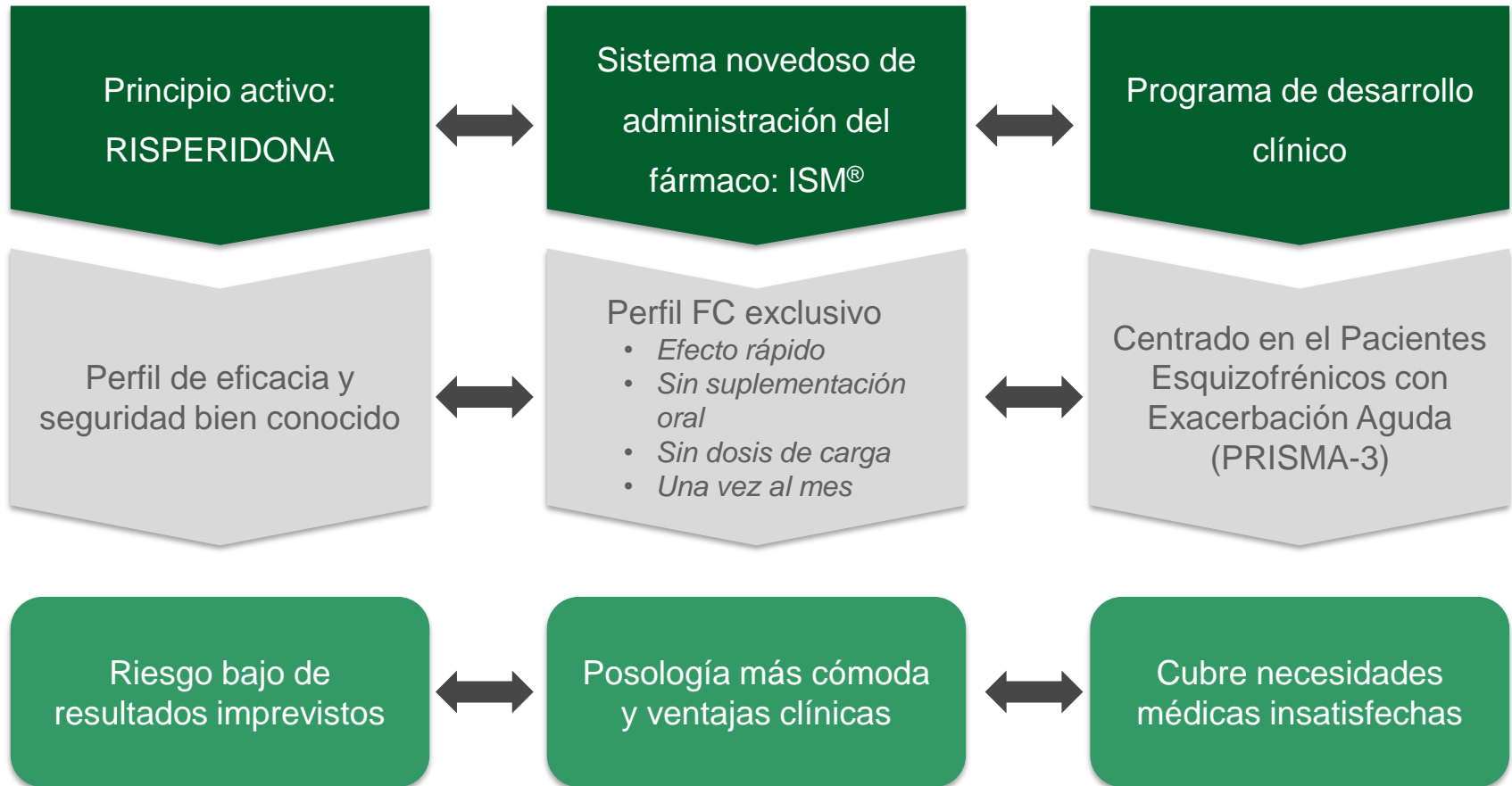


DORIA®

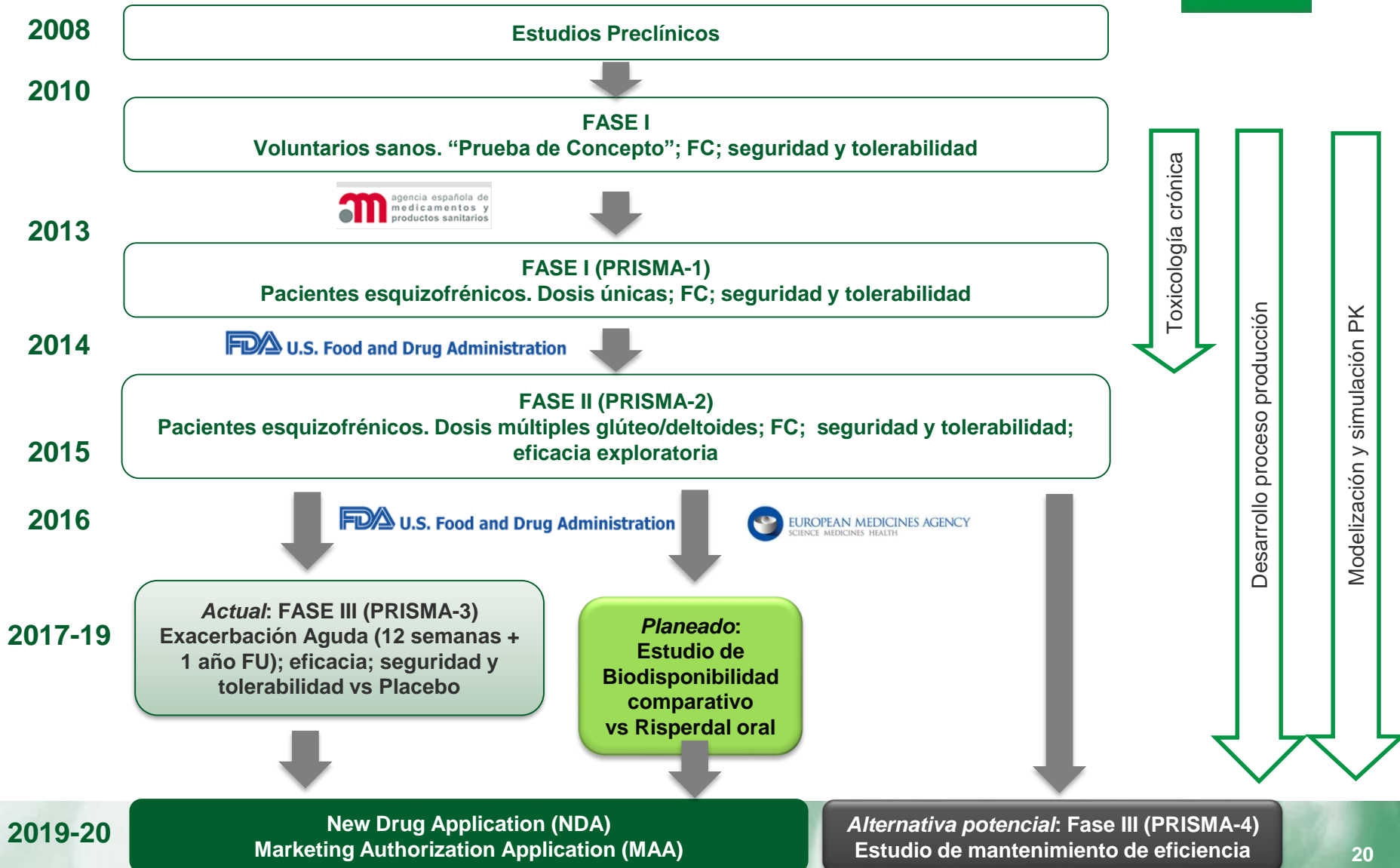
DORIA®: La forma inyectable de risperidona de efecto rápido y larga duración



- DORIA® le ofrece a ROVI la oportunidad única de lanzar al mercado un principio activo de eficiencia probada con un sistema de innovador de administración



Desarrollo clínico de DORIA®





DORIA[®]: Plan de desarrollo clínico

Conclusiones, Fase I y Fase II

01

Niveles terapéuticos desde las primeras horas siguientes a la primera administración

04

Apto para inyección IM cada 4 semanas (en glúteo o deltoides)

02

No precisa suplementación oral

05

Perfil de seguridad parecido al de Risperdal/Risperdal Consta[®]

03

No precisa dosis de carga

06

La modelización y las simulaciones avalan un ensayo pivota de fase III:

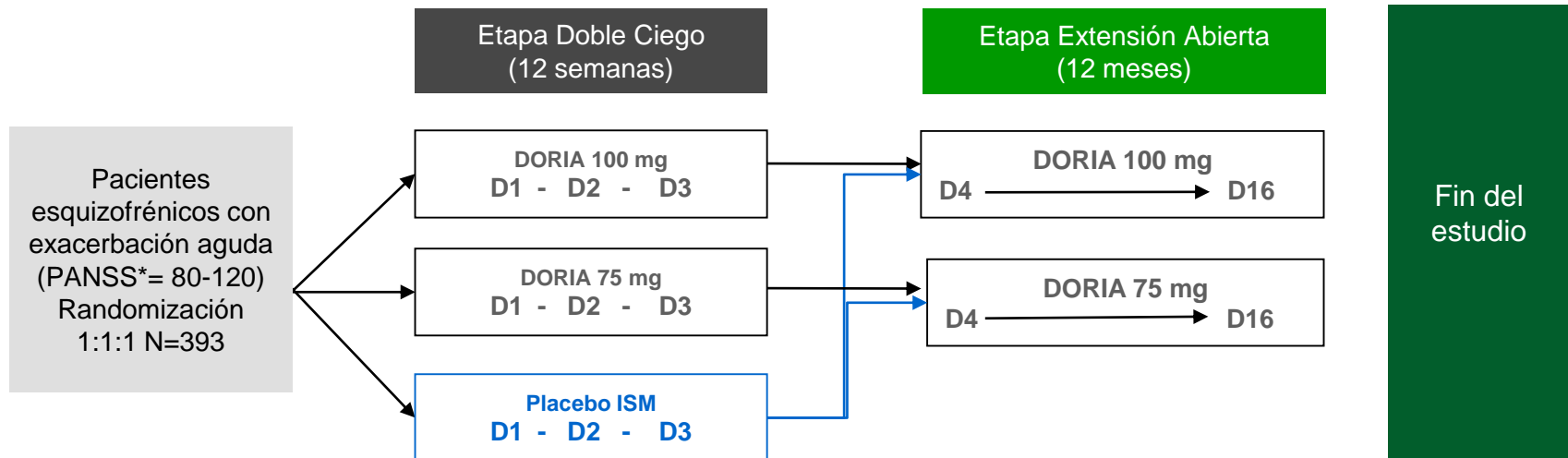
- Selección de dosis: 75 mg y 100 mg
- Poblacional diana: esquizofrenia en exacerbación aguda

DORIA®: Estudio PRISMA-3. Fase III

- La Fase III, PRISMA 3, ha empezado a reclutar pacientes desde Mayo 2017.
- El diseño es doble ciego (+ extensión abierta), paralelo, multicéntrico (31 centros/2 países).

Los objetivos de la Fase III son:

- Demostrar la eficacia y seguridad de DORIA® comparada con placebo en pacientes con exacerbación aguda de la esquizofrenia.
- Cuantificar la utilización de recursos sanitarios (HRU), Calidad de Vida Relacionada con la Salud (HRQL) y la Funcionalidad Social (PSP) en los sujetos tratados con DORIA® frente a placebo en pacientes con exacerbación aguda de la esquizofrenia.
- Caracterizar el perfil farmacocinético.



* PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale is a medical scale used for measuring symptom severity of patients with schizophrenia. It is widely used in the study of antipsychotic therapy.

DORIA® - Estudio PRISMA-3: Variables de eficacia

- Punto principal de valoración: Día 85 del estudio o la última evaluación doble ciego posbasal

Variable de eficacia principal

- Variación media de la puntuación PANSS* total entre el momento basal y el punto de valoración.

Variable de eficacia secundaria

- Variación media de la puntuación CGI-S** entre el momento basal y el punto de valoración.

Otras variables de eficacia secundarias

- Mejora de la puntuación CGI-I media en el punto principal de valoración.
- Tasa de respuestas globales en el punto principal de valoración.
- Tasa de respuestas PANSS en el punto final (reducción del valor basal $\geq 30\%$).
- Tiempo hasta alcanzar la respuesta PANSS.
- Variación media de la puntuación PANSS total entre el momento basal y cada punto de evaluación posbasal.
- Variación media de la puntuación de las subescalas PANSS entre el momento basal y cada punto de evaluación posbasal.
- Por cada una de las subescalas de síntomas positivos, negativos y psicopatología general.
- Tasa de respuestas globales en cada punto de evaluación posbasal.
- Tiempo hasta alcanzar la respuesta global.
- Tasa de respuestas PANSS en cada punto de evaluación posbasal.
- Variación media de la puntuación CGI-S entre el momento basal y cada punto de evaluación posbasal.
- Puntuación CGI-I media en cada punto de evaluación posbasal.

*PANSS: La «Positive And Negative Syndrome Scale» es una escala médica que se utiliza para medir la gravedad de los síntomas de los pacientes con esquizofrenia. Se emplea ampliamente en el estudio de los tratamientos antipsicóticos.

**CGI: Las escalas «Clinical Global Impression» miden la gravedad del cuadro (CGI-S), la mejoría global o el cambio (CGI-I) y la respuesta terapéutica.

DORIA® - Estudio PRISMA-3: Variables HEOR

Uso de recursos sanitarios (URS) y variables de costes

- Recursos utilizados dentro y fuera del centro participante
- Por categoría de recursos usados (por ejemplo, servicios hospitalarios, servicios ambulatorios) y total de costes médicos directos:
 - Tiempo hasta el alta y hospitalizaciones
 - Consultas externas/ambulatorias
 - Contactos con profesionales de la salud
 - Medicación y terapias
 - Servicios de día comunitarios, contactos asistenciales primarios y comunitarios
- Costes indirectos (días de baja laboral por enfermedad: medida de la productividad perdida)
- Evaluación de la recogida de datos de URS por centro y por paciente
- Se plantearán análisis por país de cara a una posible agrupación por países dados los distintos patrones de manejo de la enfermedad. El país se incluirá como covariable en el análisis de regresión al comprobar las diferencias entre tasas de uso de recursos.

Escala de funcionamiento personal y social (PSP)

- La PSP es uno de los instrumentos más utilizados para medir el funcionamiento global/social en la esquizofrenia aguda de forma que puedan realizarse comparaciones indirectas.
- Mide el funcionamiento social en cuatro dominios:
 - Actividades socialmente útiles, como el trabajo y el estudio
 - Relaciones personales y sociales
 - Cuidado personal
 - Conductas perturbadoras y agresivas

Escala de bienestar subjetivo durante el tratamiento con neurolépticos, de 20 apartados (SWN-20)

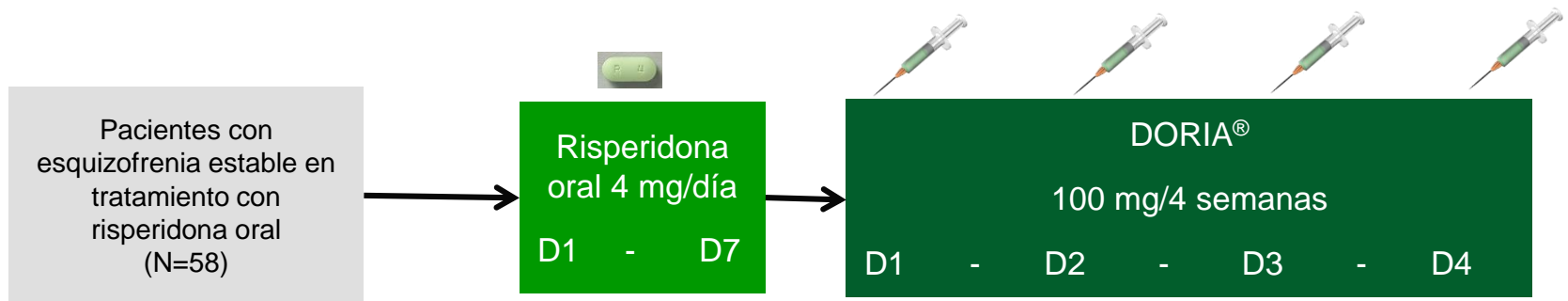
- Instrumento específico para medir:
 - Funcionamiento mental
 - Autocontrol
 - Regulación emocional
 - Funcionamiento físico
 - Integración social

DORIA®: Biodisponibilidad comparativa

Objetivos:

- Evaluar la biodisponibilidad en estado estacionario de DORIA® en comparación con la de risperidona oral en pacientes con esquizofrenia.
- Estudio puente de apoyo a partir de datos de risperidona oral.

Estudio de fase I abierto y de dosis múltiples con 2 etapas y 1 sola secuencia



DORIA[®]: Estrategia regulatoria

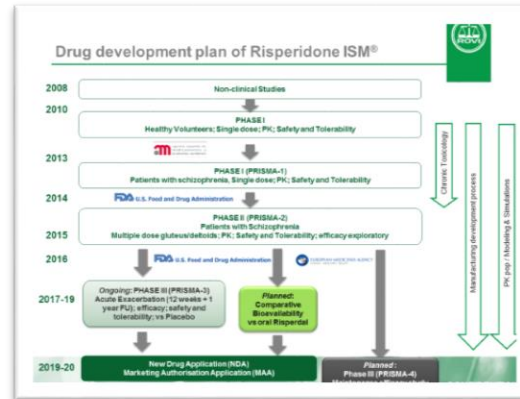


- Reunión previa a la solicitud de IND (Pre-IND)
- Reunión al final de la fase II
- Evaluación especial del protocolo (SPA)



NDA conforme a la Sección 505(b)(2) de la Ley FD&C

Tratamiento de la esquizofrenia



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Asesoría científica



Solicitud vía Híbrida
[Artículo 10(3) - Directiva 2001/83/CE]

Tratamiento de la exacerbación aguda de la esquizofrenia

DORIA®: Innovación para necesidades médicas insatisfechas en esquizofrenia



	RISPERDAL CONSTA® (Risperidona)	INVEGA SUSTENNA®/ XEPLION (Paliperidona)	INVEGA TRINZA® (Paliperidona)	ABILIFY MAINTENA® (Aripiprazol)	ARISTADA® (Aripiprazol lauroxil)	RBP-7000 (Risperidona Atrigel) 4	DORIA® 4 (Risperidone)
Tratamiento agudo	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✓
Administración una vez al mes	✗	✓	✓✓ ³	✓	✓	✓	✓
Sin suplementación oral	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✓
Niveles terapéuticos ¹ en las primeras 8 h	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓
Inyección intramuscular	✓	✓	✓	✓	✓	✓✓ ⁵	✓
Administración en deltoides y glúteo	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Reducción de la PANSS ² desde el día 4	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓ ⁶

Fuentes: Gefvert O, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8(1):27-36. Odou P, et al. Clin Drug Invest 2000;19(4):283-92. Nyberg S, et al. Am J Psychiatry 1999;156(6):869-75).

- (1) El intervalo de concentración terapéutica de risperidona es bastante amplio y puede ir de 10 ng/ml a 80 ng/ml o incluso más
- (2) PANSS: escala de síntomas positivos y negativos. Escala usada para evaluar los síntomas de los pacientes con esquizofrenia
- (3) Administración trimestral
- (4) Sin comercializar aún
- (5) Subcutáneo
- (6) A confirmar en el ensayo de fase III actualmente en curso, el PRISMA-3 (ClinicalTrials.gov Id. #NCT03160521)



DORIA®: Resultado clínico predecible y sólido

Alcance rápido de los niveles terapéuticos (8 h). Sin suplementación oral



Tratamiento de la exacerbación aguda de la esquizofrenia

Administración de risperidona cada 4 semanas en forma de inyección IM (en el glúteo o el deltoides). 75 y 100 mg.

Buena tolerabilidad. Eficacia en pacientes con exacerbación aguda de la esquizofrenia. Variación de la puntuación PANSS.

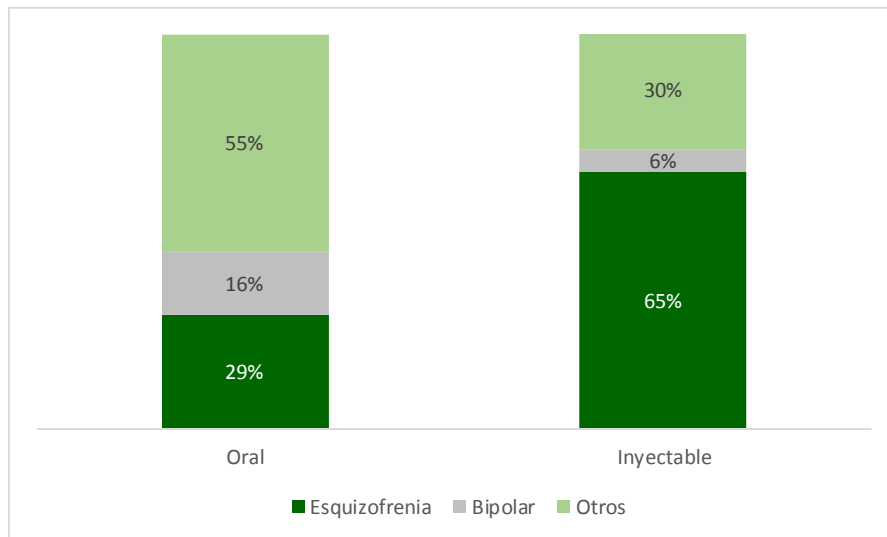


5 principales mercados en Europa y EEUU de medicamentos para el tratamiento de la esquizofrenia

IMS data and Kantar Health



- Ante todo, ROVI necesitaba evaluar el potencial comercial de DORIA® y conocer mejor las tendencias del mercado de medicamentos para la esquizofrenia a largo plazo para preparar la comercialización futura del producto.
- El objetivo del estudio de mercado es identificar el potencial de mercado de DORIA®, así como las situaciones hipotéticas de mercado a las que Rovi puede enfrentarse al comercializar el producto.
- Para ello, ROVI ha contratado a «IMS Midas» y a la consultora «Kantar Health» para definir un modelo de pronóstico en EE.UU. y los cinco principales países de Europa.
- El estudio de mercado en términos de previsiones se centra en la esquizofrenia para evitar la sobreestimación del tamaño del mercado.

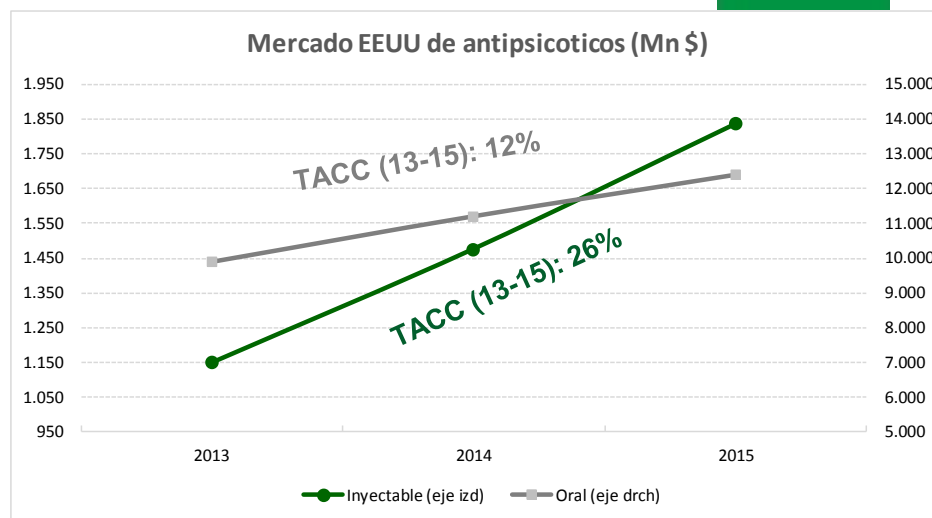


- El 65% del mercado de antipsicóticos inyectables (en unidades) se concentra en el tratamiento de la esquizofrenia*.
- En tratamientos orales, este porcentaje disminuye al 29 %.

Mercado de antipsicóticos en EE.UU.*

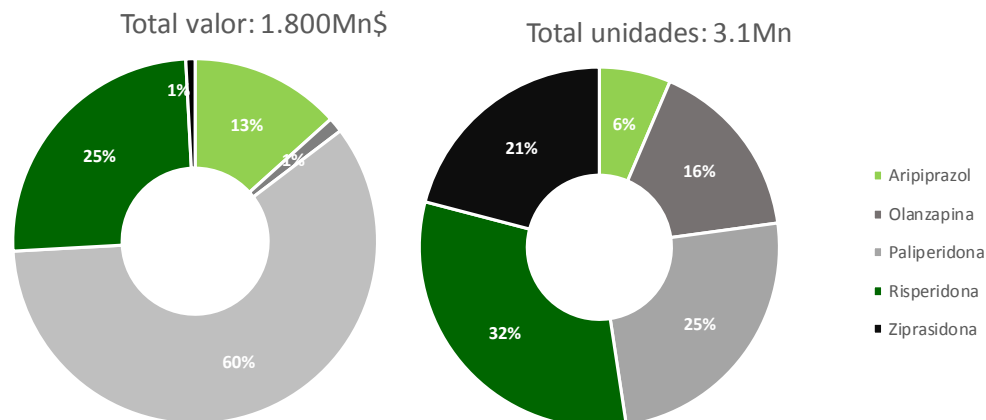


- EE.UU. es el mercado de antipsicóticos más grande del mundo, con ventas valoradas en **14.200 Mn\$** en 2015**.
- En términos de valor, los antipsicóticos orales representan el 87% y los inyectables el 13% de las ventas totales de antipsicóticos en 2015**.
- La TACC (2013-2015)*** del mercado de antipsicóticos inyectables aumentó un +26%, mientras que la del mercado de antipsicóticos orales aumentó un +12% en el mismo período.



Mercado estadounidense de antipsicóticos inyectables por molécula (2015**)

- La molécula más importante en términos de valor es la paliperidona, con una cuota de mercado del 60%, seguida de la risperidona, con una cuota de mercado del 25%.
- En unidades, la molécula más importante es la risperidona, con una cuota de mercado del 32%, seguida de la paliperidona, con una cuota de mercado del 25%.



* Fuente: IMS Midas

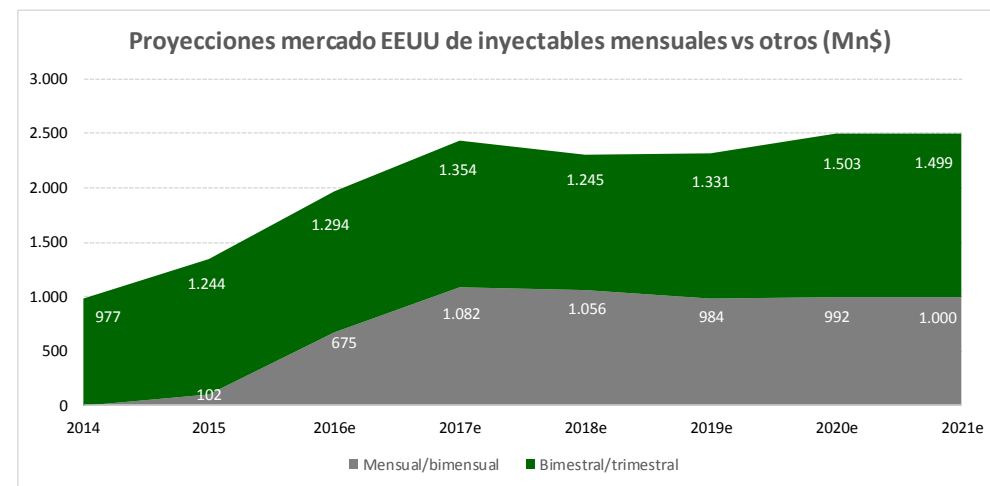
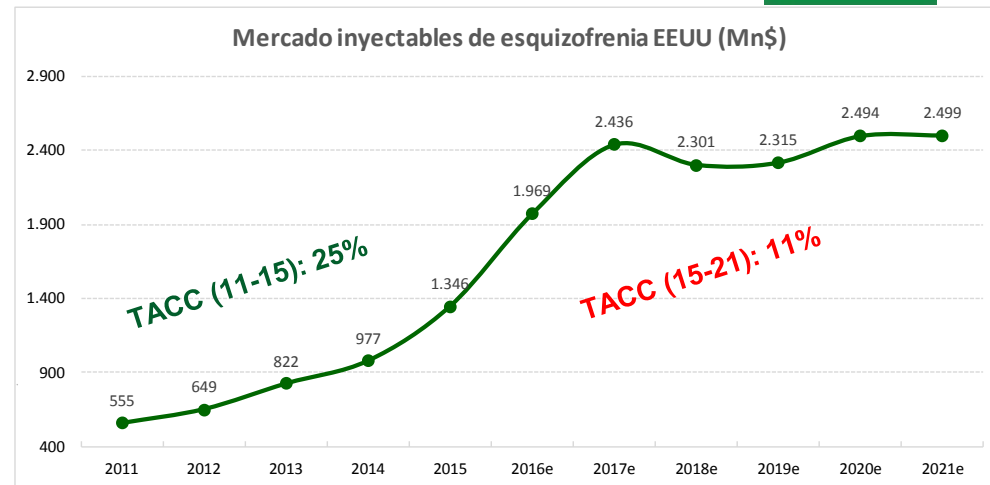
** Período anual del 3T 2014 al 2T 2015

*** Períodos: 3T 2012-2T 2013; 3T 2013-2T 2014; 3T 2014-2T 2015

Mercado estadounidense de antipsicóticos inyectables para esquizofrenia*



- EE.UU. es el mercado de antipsicóticos inyectables para la esquizofrenia más grande del mundo, con ventas anuales de **1.300 Mn\$** y **1,4Mn de unidades** en 2015.
- El crecimiento de la TACC (2011-2015) en valor fue del +25% y en unidades fue de un +7%.
- En 2021, se espera un crecimiento de la TACC (2015-2021) del +11% en valor, alcanzando **2.500Mn\$**, y del +12% en unidades, hasta los **2,8Mn de unidades**.
- Se espera que el mercado de medicamentos mensuales/quincenales registre una cuota de mercado del 60% en términos de valor en 2021, con ventas valoradas en 1.400Mn\$, frente a los medicamentos bimensuales/trimestrales.
- El precio anual medio** de tratamientos mensuales/semanales en 2015 fue de 10.764\$.



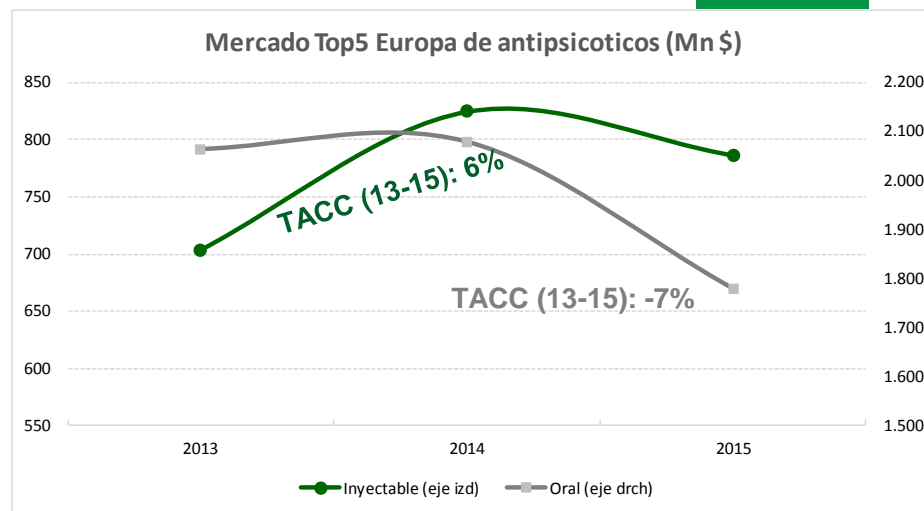
* Fuente: IMS Midas, julio de 2015

** Precio medio anual del tratamiento para tratamientos mensuales y quincenales, bimensuales y trimestrales

5 principales mercados europeos de antipsicóticos

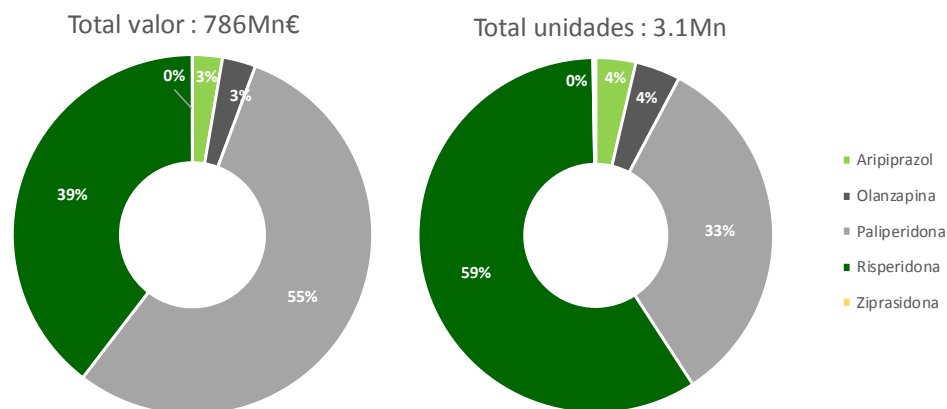


- Los 5 principales mercados europeos de antipsicóticos son Alemania, España, Francia, Italia y el Reino Unido.
- Los 5 principales mercados europeos conforman el mercado mundial de antipsicóticos más grande del mundo, con ventas de **2.600Mn\$** en 2015.
- En términos de valor, los antipsicóticos orales representan el 69% y los inyectables el 31% de las ventas totales de antipsicóticos en 2015**.
- El mercado de antipsicóticos inyectables creció una TACC (2013-2015)*** del +6% , mientras que el de antipsicóticos orales decreció una TACC del -7 % en el mismo período.



5 principales mercados europeos de antipsicóticos inyectables por molécula (2015**)

- La molécula más importante en términos de valor es la paliperidona, con una cuota de mercado del 55%, seguida de la risperidona, con una cuota de mercado del 39%.
- En unidades, la molécula más importante es la risperidona, con una cuota de mercado del 59%, seguida de la paliperidona, con una cuota de mercado del 33%.



* Fuente: IMS Midas

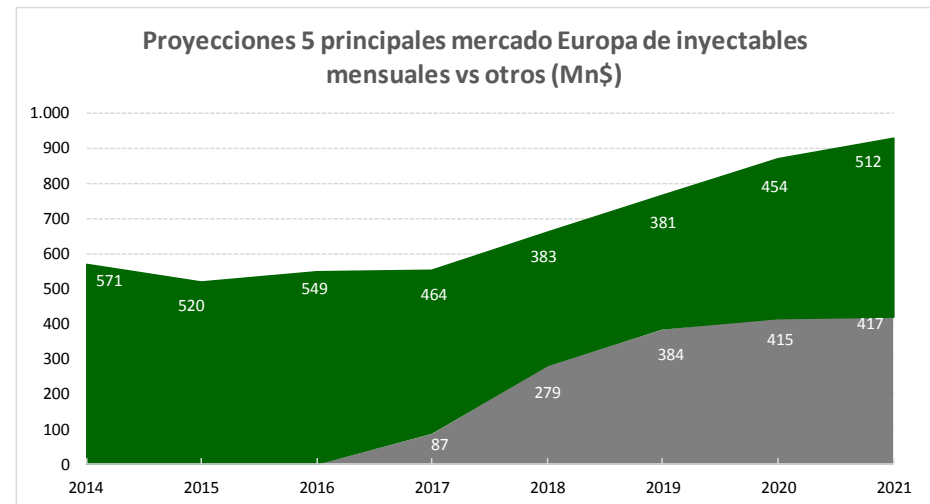
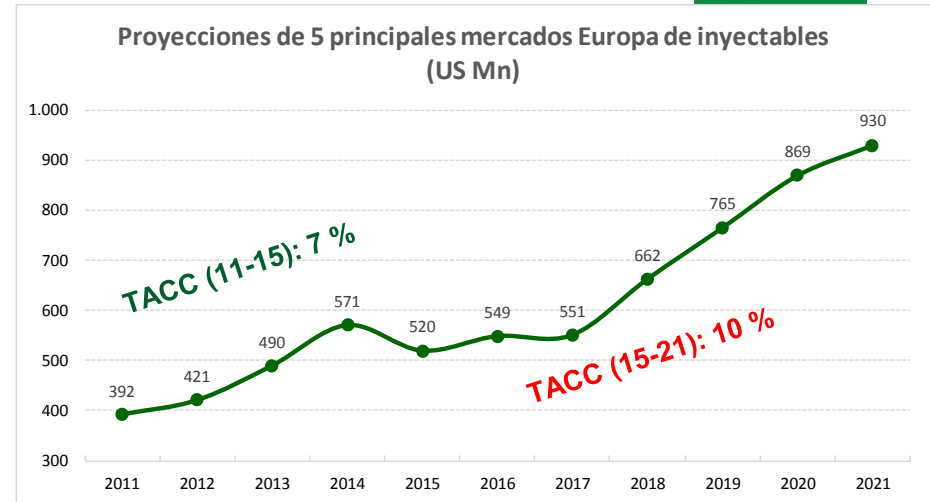
** Período anual del 3T 2014 al 2T 2015

*** Períodos: 3T 2012-2T 2013; 3T 2013-2T 2014; 3T 2014-2T 2015

5 principales mercados europeos de antipsicóticos inyectables para el tratamiento de la esquizofrenia*



- Los 5 principales mercados europeos de antipsicóticos inyectables para el tratamiento de la esquizofrenia registraron ventas de **520Mn\$** y **2,1 Mn de unidades** en 2015.
- El crecimiento de la TCAC (2011-2015) en valor fue del +7 % y en unidades fue del +4 %.
- Según las previsiones, en 2021 el mercado crecerá una TACC (2015-2021) del +10% en valor, alcanzando los 930Mn\$ y una TACC (2015-2021) del +10 % en unidades, con 3,6Mn de unidades (2015-2021).
- Se espera que el mercado de medicamentos mensuales/quincenales registre una cuota de mercado del 55% en términos de valor en 2021, con ventas valoradas en 513Mn\$, frente a los medicamentos bimensuales/trimestrales.
- Para tratamientos mensuales/quincenales, el precio anual medio del tratamiento** en 2015 fue de 3.650\$.



*Fuente: IMS Midas, julio de 2015

**Precio medio anual del tratamiento para tratamientos mensuales y quincenales, bimensuales y trimestrales



DORIA®: Estrategia de ROVI

- La estrategia de la compañía respecto a DORIA® está en línea



Se espera que DORIA® tenga un buen margen, ya que el proceso de fabricación estará plenamente integrado y los precios de los LAI son elevados.



Actualización de la Enoxaparin y Letrozol ISM[®]

Enoxaparin business

- En Septiembre, ROVI anunció el inicio de comercialización de la enoxaparina en Alemania.
- ROVI espera seguir una doble estrategia para la distribución del biosimilar de enoxaparina, basada en:

A	Presencia directa en algunos países a través de sedes locales.	<ul style="list-style-type: none">✓ Se han registrado sedes en los 5 principales mercados Europeos✓ ROVI tendrá su propia fuerza de venta en algunos países seleccionados.	<ul style="list-style-type: none">✓ Rovi GmbH: Germany✓ Rovi Biotech Limited: UK✓ Rovi Biotech S.R.L.: Italy✓ Rovi SAS: France
B	Acuerdos con socios locales y/o internacionales.	<ul style="list-style-type: none">✓ Distribución a través de socios locales y/o internacionales.✓ Acuerdos potenciales basados en pago inicial, royalties y objetivos.	<ul style="list-style-type: none">✓Fuera de EEUU and Europa acuerdos de distribución (sujetos a la obtención de la autorización de comercialización por parte de las autoridades nacionales de cada país).

- ROVI ha obtenido la aprobación del registro nacional en Alemania, Francia, Reino Unido, Hungría, Eslovenia, Estonia, Letonia y Eslovaquia.
- La Compañía tiene la capacidad inicial limitada ya que está sujeta a variaciones regulatorias durante los primeros 18/20 meses, por lo que la contribución a ventas de las sedes dependerá de las ventas en Alemania.
- Las proyecciones de los costes del biosimilar de enoxaparina se espera que sean cercanas a los 8Mn€ en 2018, relacionados con gastos de comercialización.

Letrozol ISM[®]: Estudio LISA-1

- Letrozole es el tratamiento clave del cancer de mama con receptores hormonales positivos

Cáncer de mama

- La incidencia anual del cáncer de mama en Europa es de 110/100.000 y es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en las mujeres europeas
- Los tumores con una expresión incompleta o de alto grado de receptores de estrógenos y/o progesterona se consideran endocrino-respondedores



Fuente:

- ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol 2009
 - ASCO Clinical practice guideline. J Clin Oncol 2010
 - Chlebowski RT, Geller ML. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. Oncology. 2006;71(1-2):1-9.
 - Hershman DL, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011;126(2):529-37

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

- Los inhibidores de la aromatasa (IA), letrozol, anastrozol y exemestano, detienen la producción de estrógeno en las mujeres postmenopáusicas
- Las mujeres postmenopáusicas deben ser consideradas para recibir IA hasta un máximo de 5 años, bien como terapia primaria o tras 2-3 años de tamoxifeno
- Los IA son más eficaces que el tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptor hormonal positivo
- Posología actual de los IA: administración oral diaria
- El tratamiento hormonal (TH) prolongado en cancer de mama puede ser un área de mejora en el tratatmiento del cancer de mama
- Una discontinuación temprana y una falta de adherencia del TH están asociados a un incremento de la mortalidad

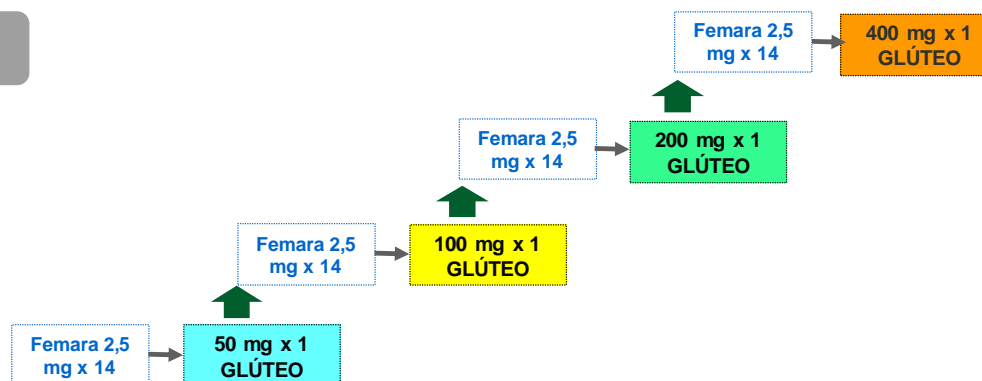
Letrozol ISM[®]: Estudio LISA-1

- El objetivo es la obtención de una formulación inyectable de letrozol de duración prolongada (2 ó 3 meses) y su inclusión en el mercado para el tratamiento de mantenimiento en cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas HR+.
- Ventajas potenciales:
 - Primer inyectable depot de un inhibidor de la aromatasa
 - Mejora calidad paciente (disminución frecuencia de dosis, impacto psicológico del recuerdo diario de enfermedad)
 - Disminución costes socio-sanitarios
 - Mejora cumplimiento terapéutico = mejora variables clínicas (a demostrar)

Diseño de la Fase I: LISA-1

Fase I, abierto, dosis únicas ascendentes

- Objetivo: Definir el perfil FC y FD Letrozol ISM[®] a diferentes niveles de dosis únicas en mujeres postmenopáusicas sanas.

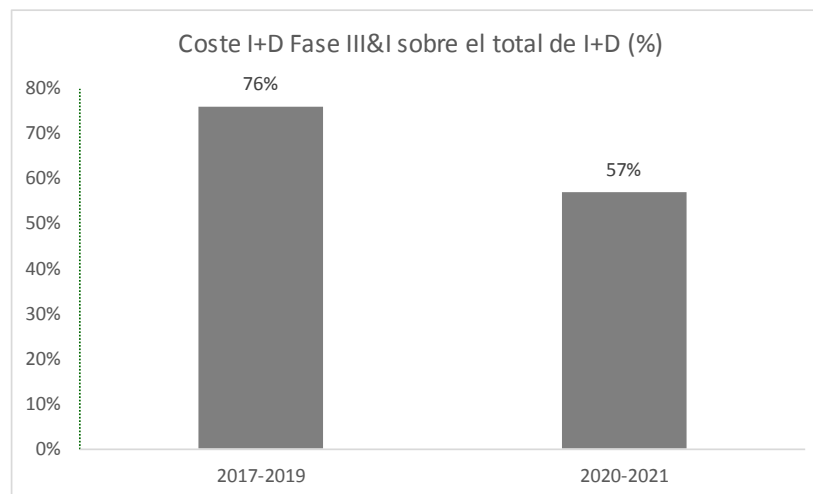
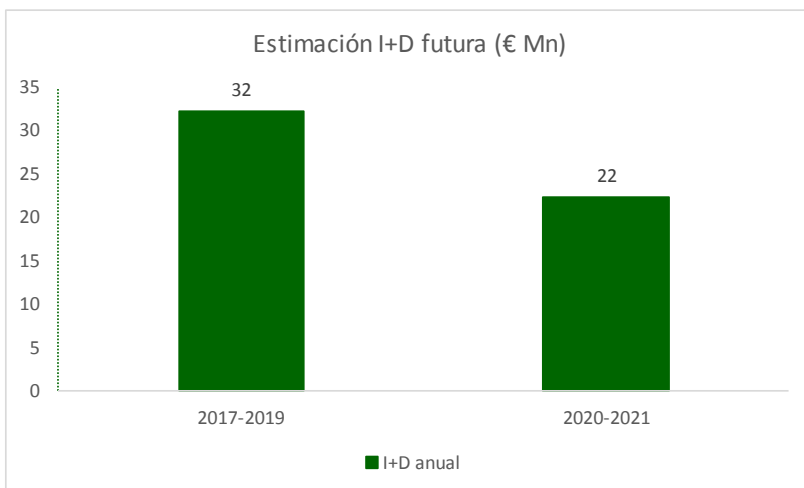




Proyecciones de los costes de I+D

Proyecciones de costes de I+D*

- ROVI va a necesitar una importante inversión en I+D en los próximos años, para desarrollar la Fase III de DORIA[®] junto con la Fase I de Letrozol ISM[®].
- Este coste será el pilar para el crecimiento futuro.
- Durante el periodo 2017-2019, la media del coste en I+D será cercano a los 32Mn€ al año.
 - 76% de estos gastos de I+D corresponden al Fase III de DORIA[®] y al Fase I de Letrozol.
- Durante el periodo 2020-2021, esta media baja a 22Mn€ al año.
 - 57% de estos gastos de I+D corresponden al Fase III de DORIA[®] y al Fase I de Letrozol.





Conclusiones



Conclusiones

- ROVI se encuentra en una etapa de transformación, con el lanzamiento de nuestro biosimilar de la enoxaparina en Europa y la evolución de nuestra cartera de I+D.
- Los productos propios supondrán una parte importante de las ventas totales en los próximos años, y la presencia en el mundo aumentará sustancialmente y hará de Rovi una empresa internacional con una cartera de elevado valor añadido.
- La I+D es uno de los pilares principales del crecimiento futuro y tiene gran importancia para la empresa durante los próximos años.
- El coste de I+D se financiará con el negocio farmacéutico tradicional y con las ventas del biosimilar de enoxaparina, el último producto lanzado en Europa para ampliar la huella internacional de Rovi.
- La tecnología ISM[®] nos da la posibilidad de competir en áreas terapéuticas nuevas, como la psiquiatría y la oncología:
 - DORIA[®] se encuentra en Fase III de desarrollo para pacientes con esquizofrenia.
 - Letrozol ISM[®] se encuentra en Fase I de desarrollo para pacientes con cáncer de mama.
- La inversión en la liberación prolongada de medicamentos con tecnología ISM[®] nos abre la oportunidad de competir en nuevos mercados, pues la venta de inyectables de larga duración crece en todo el mundo impulsada por su capacidad para mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Seguiremos creciendo de forma sostenida invirtiendo en tecnología y buscando productos para ocupar nuevos nichos de mercado con nuestra plataforma ISM[®].

DORIA®: El perfil ideal del LAI



Inyección mensual para lograr la plena supervisión médica en el ámbito clínico:

Mecanismo para vigilar la observancia mediante inyecciones
Interacciones periódicas entre el paciente y el personal sanitario



Objetivo médico: psiquiatría en el contexto de la asistencia aguda

Equipo de ventas reducido



Menor frecuencia de recaídas y menor tasa de reingresos hospitalarios

Atribución clara de la causa de las recaídas o la falta de respuesta, discriminando entre el incumplimiento y la ausencia de respuesta



Antipsicótico de eficacia bien conocida, como es la risperidona



Medicamento de elección para los episodios agudos

Efecto rápido para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos desde el principio
Sin necesidad de suplementación oral
Reducción de las tasas de hospitalización

