

Oryzon anuncia una ayuda de 1 millón de dólares por parte de filántropos del Síndrome de Kabuki para apoyar un ensayo de Fase I/II de medicina de precisión con vafidemstat

- ❖ HOPE será el primer ensayo clínico de medicina de precisión con vafidemstat en enfermedades del neurodesarrollo
- ❖ Estudio multicéntrico para evaluar la eficacia de vafidemstat en pacientes con síndrome de Kabuki
- ❖ Se espera que comience a principios de 2022
- ❖ En colaboración con el Kennedy-Krieger Institute

MADRID, ESPAÑA y CAMBRIDGE, EEUU, 21 de Septiembre de 2021 – Oryzon Genomics, S.A., compañía biofarmacéutica de fase clínica centrada en la epigenética para el desarrollo de terapias en enfermedades con importantes necesidades médicas no resueltas, ha anunciado hoy que ha recibido una ayuda de un millón de dólares para apoyar un nuevo ensayo clínico con nuestro inhibidor de LSD1 en Fase II, vafidemstat, en pacientes con síndrome de Kabuki (SK). La ayuda ha sido concedida por una familia de un paciente cuyos otros esfuerzos filantrópicos incluyen la fundación de la clínica Roya Kabuki en el Hospital Infantil de Boston y la participación en la junta de la Kabuki Syndrome Foundation (KSF).

La compañía espera iniciar un ensayo de Fase I/II, denominado HOPE, que será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para explorar la seguridad y la eficacia de vafidemstat para mejorar diversas deficiencias descritas en pacientes con SK. El ensayo se realizará en niños mayores de 12 años y en adultos jóvenes.

La empresa está ultimando el diseño del protocolo de este nuevo ensayo clínico con investigadores del Kennedy Krieger Institute (KKI), líderes de opinión, expertos regulatorios en enfermedades raras y otros expertos. Esperamos iniciar este ensayo clínico en el primer semestre de 2022 en varios hospitales y centros de Estados Unidos y, posiblemente, en Europa. Teniendo en cuenta los precedentes de la FDA y la EMA en enfermedades raras y trastornos del sistema nervioso central, creemos que si el ensayo HOPE demuestra mejoras clínicas relevantes, podría servir potencialmente como base para una aprobación acelerada en la UE y en Estados Unidos.

Janet Lee, Directora Ejecutiva de la Kabuki Syndrome Foundation, comentó: "Esta inversión es una oportunidad extraordinaria para apoyar un candidato terapéutico innovador para el síndrome de Kabuki, con el fin de mejorar la calidad de vida de niños y familias en todo el mundo. La Kabuki Syndrome Foundation se enorgullece de asociarse con Oryzon y los principales líderes de opinión para promover

nuestra misión de abogar por el avance de la investigación y los tratamientos terapéuticos. Esperamos trabajar con los grupos de apoyo a pacientes a nivel mundial y con la comunidad del síndrome de Kabuki de forma más amplia en los esfuerzos que apoyan la preparación del ensayo clínico y las oportunidades de reclutamiento para asegurar que la voz del paciente esté en el centro de este estudio clínico."

El Dr. Carlos Buesa, Presidente y Director General de Oryzon, dijo: "Estamos enormemente agradecidos a la familia de este paciente por su generoso apoyo a este ensayo y entusiasmados por trabajar con la KSF y los científicos del KKI y el resto de la comunidad investigadora. La literatura científica ha demostrado que la inhibición de LSD1 puede compensar los efectos de una serie de fallos genéticos que se producen en el SK y en otros trastornos del SNC. HOPE es el primer paso de un conjunto de ensayos innovadores de medicina personalizada que estamos planificando con vafidemstat y que esperamos puedan llevar la esperanza a pacientes muy necesitados, en este caso niños con SK".

Existe una sólida justificación molecular para la inhibición de LSD1 como posible terapia en el SK. En el SK de tipo I, la pérdida de un alelo del gen KMT2D produce un estado de hipometilación en la cromatina de las células neuronales y un programa transcripcional aberrante. La inhibición de la LSD1 puede compensar este efecto, y aparentemente muchos otros *downstream* como consecuencia. Investigadores de la Universidad Johns Hopkins, utilizando un modelo de ratón de SK con un alelo KMT2D mutado, han demostrado que el número de marcas de metilo de histonas en el hipocampo está significativamente disminuido en estos animales con SK, pero cuando se les trata con un inhibidor de LSD1, las marcas de metilo de histonas del hipocampo se recuperan hasta niveles casi normales. Es de destacar que esta normalización de las marcas de metilo en el hipocampo también se correlacionó con efectos morfológicos y funcionales. La deficiencia de neurogénesis en el hipocampo fue rescatada y los defectos de elongación y ramificación de las neuronas del hipocampo también fueron restaurados. Finalmente, la correlación a nivel morfológico tuvo también una traducción en mejoras funcionales como la recuperación de los déficits de aprendizaje visoespacial y de memoria y el rescate de las deficiencias inmunológicas en estos animales SK KMT2D (+/-)¹.

Vafidemstat se encuentra actualmente en ensayos de Fase IIb en trastorno límite de la personalidad y en esquizofrenia, y ha mostrado un perfil positivo de seguridad y tolerabilidad en más de 300 sujetos a los que se les ha administrado vafidemstat hasta la fecha, algunos de ellos hasta 2 años.

Sobre Oryzon

Fundada en 2000 en Barcelona, España, Oryzon es una compañía biofarmacéutica de fase clínica líder europea en Epigenética. Oryzon tiene una de las carteras más fuertes en el sector. El programa LSD1 de Oryzon tiene en la actualidad dos moléculas en ensayos clínicos de Fase II, vafidemstat y iadamstat. Además, Oryzon cuenta con programas en curso para el desarrollo de inhibidores contra otras dianas epigenéticas. La compañía posee también una fuerte plataforma tecnológica para la identificación de biomarcadores y valida biomarcadores y dianas para una variedad de enfermedades oncológicas y neurológicas. La compañía tiene oficinas en España y EEUU. Oryzon es uno de los valores biotecnológicos más líquidos de Europa, con más de 90 millones de acciones negociadas en 2020. Para más información, visitar www.oryzon.com

Sobre Vafidemstat

Vafidemstat (ORY-2001) es un inhibidor de LSD1 primero en su clase, activo por vía oral, optimizado para SNC. La molécula actúa a diferentes niveles, reduciendo el deterioro cognitivo, la pérdida de memoria y la neuroinflamación, y además ejerce efectos neuroprotectores. En modelos preclínicos vafidemstat restaura el deterioro cognitivo y elimina la agresividad exacerbada de los

¹ Li Zhang, et al., Inhibition of KDM1A activity restores adult neurogenesis and improves hippocampal memory in a mouse model of Kabuki syndrome. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development* Volume 20, p779-791, March 12, 2021
doi:10.1016/j.omtm.2021.02.011

ratones SAMP8, un modelo de envejecimiento acelerado y Enfermedad de Alzheimer (EA), a niveles normales y también reduce la evitación social e incrementa la sociabilidad en diferentes modelos murinos. Además, vafidemstat ha mostrado una eficacia rápida, potente y duradera en varios modelos preclínicos de esclerosis múltiple (EM). En dos estudios clínicos de Fase IIa en agresividad en pacientes con diferentes enfermedades psiquiátricas (REIMAGINE) y en pacientes agitados/agresivos con EA moderado o severo (REIMAGINE-AD), vafidemstat ha mostrado resultados clínicos preliminares positivos. Otros estudios clínicos de Fase IIa con vafidemstat finalizados son el estudio ETHERAL en pacientes con EA leve o moderada, donde se ha demostrado una disminución significativa del biomarcador de inflamación YKL40 tras 6 meses de tratamiento, y el estudio piloto, de pequeña escala SATEEN en pacientes con EM remitente-recurrente y EM secundaria progresiva. Vafidemstat ha sido evaluado también en un ensayo de Fase II en pacientes graves por Covid-19 (ESCAPE) donde se evaluaba la capacidad del fármaco de prevenir el Síndrome de DISTRÉS Respiratorio Agudo, una de las complicaciones más graves de la infección viral, donde mostró efectos antiinflamatorios significativos en pacientes de Covid-19 graves. Actualmente vafidemstat está en dos estudios clínicos de Fase IIb en trastorno límite de la personalidad (PORTICO) y en esquizofrenia (EVOLUTION). La compañía también está desplegando un enfoque de medicina de precisión con vafidemstat en subpoblaciones de pacientes genéticamente definidas de ciertos trastornos del SNC.

Sobre el Síndrome de Kabuki

El síndrome de Kabuki (SK) es un trastorno monogénico autosómico caracterizado por anomalías congénitas que afectan al desarrollo y la función de múltiples sistemas corporales, y que a menudo se manifiestan como un retraso en el crecimiento mental y físico y anomalías craneofaciales y esqueléticas. Los pacientes también pueden presentar malformaciones cardíacas y alrededor del 30% de los pacientes desarrollan deficiencias inmunológicas. El SK está causado por mutaciones heterocigotas de pérdida de función en cualquiera de dos genes con funciones complementarias: KMT2D en el cromosoma 12 humano (para el SK de tipo I, que representa más del 70% de todos los pacientes con SK) o la desmetilasa específica de lisina 6A. Ambos genes facilitan la apertura de la cromatina y promueven la expresión genética. El SK se produce en 1/30000 nacimientos. Esto representa una prevalencia de 3000 y 3500 pacientes en Estados Unidos y la UE, respectivamente, que son menores de 25 años y están afectados por este síndrome. Actualmente no existe ningún tratamiento aprobado para esta enfermedad.

Sobre la Kabuki Syndrome Foundation

Fundada en 2017, la Kabuki Syndrome Foundation (<https://www.kabukisynndrome.foundation.org/>) es una organización sin ánimo de lucro 501(c)(3) cuya misión es impulsar los esfuerzos de investigación prometedoros para tratar, prevenir o curar el síndrome de Kabuki mediante la recaudación de fondos, el intercambio de conocimientos y la colaboración con investigadores de todo el mundo.

AFIRMACIONES O DECLARACIONES CON PROYECCIONES DE FUTURO

Esta comunicación contiene información y afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro sobre Oryzon. Asimismo, incluye proyecciones y estimaciones financieras con sus presunciones subyacentes, declaraciones relativas a planes, objetivos, y expectativas en relación con futuras operaciones, inversiones, sinergias, productos y servicios, y declaraciones sobre resultados futuros. Las declaraciones con proyecciones de futuro no constituyen hechos históricos y se identifican generalmente por el uso de términos como “espera”, “anticipa”, “cree”, “pretende”, “estima” y expresiones similares.

Si bien Oryzon considera que las expectativas recogidas en tales afirmaciones son razonables, se advierte a los inversores y accionistas de Oryzon de que la información y las afirmaciones con proyecciones de futuro están sometidas a riesgos e incertidumbres, muchos de los cuales son difíciles de prever y están, de manera general, fuera del control de Oryzon, lo que podría provocar que los resultados y desarrollos reales difieran significativamente de aquellos expresados, implícitos o proyectados en la información y afirmaciones con proyecciones de futuro. Entre tales riesgos e incertidumbres están aquellos identificados en los documentos remitidos por Oryzon a la Comisión Nacional del Mercado de Valores y que son accesibles al público.

Se recomienda no tomar decisiones sobre la base de afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro, ya que se refieren exclusivamente a la fecha en la que se manifestaron, no constituyen garantía alguna de resultados futuros y no han sido revisadas por los auditores de Oryzon. La totalidad de las declaraciones o afirmaciones de futuro de forma oral o escrita emitidas por Oryzon o cualquiera de sus miembros del consejo, directivos, empleados o representantes quedan sujetas, expresamente, a las advertencias realizadas. Las afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro incluidas en este documento están basadas en la información a disposición de Oryzon a la fecha de esta comunicación.

IR, EEUU

Ashley R. Robinson
LifeSci Advisors, LLC
+1 617 430 7577
arr@lifesciadvisors.com

IR & Medios, Europa

Sandya von der Weid
LifeSci Advisors, LLC
+41 78 680 05 38
svonderweid@lifesciadvisors.com

España

Patricia Cobo
/ Carlos C. Ungría
+34 91 564 07 25
pcobo@atrevia.com
cungría@atrevia.com

Oryzon

Emili Torrell
BD Director
+34 93 515 13 13
etorrell@oryzon.com