

ORYZON anuncia resultados (*Topline Results*) del ensayo de Fase IIb PORTICO de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP)

Oryzon celebrará una conferencia telefónica y webcast en directo el domingo 7 de enero de 2024 a las 17:30 hora de San Francisco (zona horaria Pacífico, PT).

La compañía presentará un resumen ejecutivo de los datos en el 7º Foro Anual Sachs de Innovación en Neurociencia, el 7 de enero a las 15:30 PT, en el Marine's Memorial Club de San Francisco (EE.UU.)

- ❖ Los resultados de todos los criterios de valoración de eficacia favorecieron sistemáticamente a vafidemstat frente a placebo. El Global Statistical Test (valores p del GST) confirma una tendencia positiva consistente en todos los criterios de valoración de eficacia
- ❖ Los criterios de valoración primarios, la mejoría en *Borderline Personality Disorder Checklist (BPDCL)* y en la agitación/agresividad según *Clinical Global Impression – Severity Agitation/Aggression (CGI-S A/A)*, no alcanzaron significación estadística
- ❖ Se alcanzó significación estadística nominal en el criterio de valoración secundario mejora en la medida global de la gravedad de la enfermedad TLP medida por la escala *Borderline Evaluation of Severity (BEST)*, en las semanas 8-12 ($p = 0,042$)
- ❖ Se alcanzó también significación estadística nominal en el criterio de valoración secundario mejora en la agitación y agresividad medida por la escala *State-Trait Anger Expression Inventory 2 (STAXI-2) Trait Anger*, en las semanas 8-12 ($p = 0,026$)
- ❖ Vafidemstat fue seguro y bien tolerado, en consonancia con el perfil de seguridad mostrado hasta la fecha
- ❖ En base a los resultados de eficacia y seguridad obtenidos, Oryzon tiene la intención de solicitar a la FDA una reunión de final de Fase II para discutir un estudio de Fase III registracional para el tratamiento del TLP

MADRID, ESPAÑA y BOSTON, EEUU, 5 de enero de 2024 – Oryzon Genomics S.A., compañía biofarmacéutica de fase clínica centrada en la epigenética para el desarrollo de terapias para enfermedades con importantes necesidades médicas no resueltas, ha anunciado hoy los primeros resultados (*topline results*) de su ensayo de Fase IIb PORTICO, que evalúa la eficacia y seguridad de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP).

Información Webcast/Conferencia Telefónica

ORYZON organizará una conferencia telefónica y webcast (en inglés) el 7 de enero de 2024 a las 17:30, hora de San Francisco (Zona horaria Pacífico), para comentar los resultados del estudio de Fase IIb PORTICO. Para inscribirse en el evento, haga clic [aquí](#). Tras el evento, se podrá acceder a una grabación del webcast en el sitio web de la compañía, que permanecerá archivada aproximadamente durante un mes.

Resumen de Datos de Eficacia

Un modelo mixto de medidas repetidas (*mixed model repeated measures*, MMRM) completado sobre los múltiples criterios de valoración primarios independientes para la enfermedad global medida por la escala *Borderline Personality Disorder Checklist (BPDCL)* y para la agitación y la agresividad medida por la escala *Clinical Global Impression-Severity centrada en Agitación/Agresividad (CGI-S A/A)* a lo largo de las semanas 8-12 mostró para ambos criterios de valoración una reducción consistente respecto los valores en el grupo placebo a lo largo del tratamiento, que no alcanzó significación estadística ($p = 0,41$ y $p = 0,25$, respectivamente).

Sin embargo, se alcanzó una mejoría global de la enfermedad estadísticamente significativa en el criterio de valoración secundario *Borderline Evaluation of Severity (BEST)* a lo largo de las semanas 8-12 ($p = 0,042$). La escala BEST se diseñó para medir la gravedad de los síntomas del TLP y las respuestas adaptativas de gestión de estrés, incluyendo conductas y acciones negativas como autolesionarse, pensamientos y sentimientos como reactividad del estado de ánimo, alteración de la identidad, relaciones inestables, paranoia, vacío y pensamientos suicidas, y conductas positivas como evitar conductas autodestructivas. La reducción relativa observada en el grupo tratado con vafidemstat con respecto al grupo placebo fue consistente a lo largo de todo el tratamiento y alcanzó un máximo del 38% en la semana 10.

Además, también se alcanzó una mejora estadísticamente significativa en la agitación y la agresividad medida por la escala *STAXI-2, Trait Anger* ($p = 0,026$) en las semanas 8-12. La escala *Trait Anger* (10 ítems) mide la disposición a experimentar sentimientos de ira como un rasgo de personalidad a lo largo del tiempo. La reducción relativa observada en el grupo tratado con vafidemstat respecto al grupo placebo fue consistente a lo largo de todo el tratamiento y alcanzó un máximo del 80% en la semana 10.

También fue alentador observar que todos los resultados favorecieron el tratamiento con vafidemstat frente al placebo en los múltiples criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios independientes. Además, el Test Global Estadístico (valores de p del GST) confirma una fuerte tendencia global en todos los criterios de valoración de la eficacia. El GST está diseñado para abordar globalmente si un tratamiento es eficaz en diferentes aspectos de una enfermedad. El GST resume eficazmente el efecto global de un tratamiento cuando la enfermedad es compleja y multisintomática.

Resumen de los Datos de Seguridad y Tolerabilidad

Vafidemstat fue seguro y bien tolerado. Los acontecimientos adversos (AA) fueron en general coherentes con el perfil de seguridad de vafidemstat observado hasta la fecha, sin nuevos hallazgos en materia de seguridad. El número de sujetos con acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento (AAET) fue ligeramente inferior en los que recibieron vafidemstat (57,5%) frente a placebo (65,4%). Los AAET relacionados con el tratamiento fueron similares entre los grupos (34,0% de sujetos en el brazo de vafidemstat frente a 31,7% en el de placebo). Los AAET que provocaron la interrupción del estudio, la retirada del tratamiento o la interrupción del tratamiento fueron bajos en general. En cuanto a la gravedad de los AAET, la mayoría fueron evaluados de forma independiente por los investigadores como leves (48,1% de los sujetos en vafidemstat frente a 57,7% en placebo) o moderados (27,4% en vafidemstat frente a 33,7% en placebo), con un bajo número de EA graves en ambos grupos (4,7% en vafidemstat frente a 3,8% en placebo). La mayoría de los AAET se recuperaron/resolvieron al final del ensayo. No se produjeron muertes en PORTICO, y el único AAET con secuelas se produjo con placebo.

El Dr. Michael Ropacki, Director Médico y Jefe de Desarrollo Clínico de SNC de Oryzon, ha comentado: "Los resultados respaldan y proporcionan un camino a seguir para el futuro desarrollo clínico de vafidemstat como tratamiento potencialmente prometedor tanto para la enfermedad TLP global como para la agitación y la agresividad en TLP. Los resultados de PORTICO son muy alentadores, dado que vafidemstat mejoró la gravedad general de la enfermedad TLP, como refleja la puntuación total *BEST* ($p = 0,042$), todos los resultados de eficacia favorecen a vafidemstat frente a placebo, y la fuerte tendencia proporcionada por análisis GST. Asimismo, los datos siguen respaldando el potencial de vafidemstat de reducir la agitación y la agresividad, como se refleja en la mejora obtenida en el resultado de la escala *STAXI-2 Trait Anger* ($p = 0,026$). Para contextualizar estos resultados, la observación de que los once criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios favorecieron a vafidemstat frente a placebo proporciona un apoyo consistente a un efecto positivo global del tratamiento, y justifica proseguir el desarrollo clínico de este compuesto. Por último, en una enfermedad en la que no existe una escala clínica de valoración bien establecida a nivel regulatorio, PORTICO logró un hito importante al ayudar a determinar los criterios clínicos de valoración a aplicar en el futuro, así como al establecer la magnitud del efecto necesario para diseñar un futuro ensayo clínico de Fase III en TLP con la potencia estadística adecuada."

El Dr. Douglas V. Faller, Director Médico Global de Oryzon, ha dicho: "Vafidemstat es el único inhibidor de LSD1 en desarrollo clínico para indicaciones en SNC e induce la expresión de genes implicados en la plasticidad neuronal. Vafidemstat también mejora la sociabilidad, reduce la agresividad y mejora la memoria en modelos de enfermedades neuropsiquiátricas. La inhibición de LSD1 restaura la funcionalidad de NMDR en modelos preclínicos. La disfunción NMDR es una de las causas propuestas del TLP. Tanto los resultados de nuestro estudio piloto previo en TLP como los resultados de PORTICO actuales mostraron señales consistentes en la reducción tanto de la gravedad del TLP como de la agitación/agresividad (aunque evaluadas por escalas diferentes). Nuestros próximos pasos serán reunirnos con la FDA para discutir los resultados de este estudio y planificar con ellos un ensayo registracional. La información que hemos obtenido en este estudio sobre los criterios de valoración clínicos adecuados en TLP, en la que aún no se ha establecido un criterio de valoración unificado, será fundamental en esta planificación."

El Dr. Carlos Buesa, Director General de Oryzon, ha comentado: "En primer lugar, nos gustaría dar las gracias a los participantes en PORTICO, a los centros, a los investigadores y a los equipos que nos han

ayudado a conseguir este importante hito. Aunque no hemos alcanzado los criterios de valoración primarios del estudio, valoramos los resultados del ensayo como muy positivos y prometedores. Hasta donde sabemos, es la primera vez que un ensayo aleatorizado de Fase II de gran tamaño en TLP tiene dos criterios de valoración secundarios que alcanzan significación estadística y reflejan mejoras clínicamente relevantes en la gravedad general del TLP y en la agitación/agresividad. En una enfermedad para la que actualmente no existen fármacos aprobados ni criterios de valoración bien establecidos a nivel regulatorio, los resultados de PORTICO en estos dos importantes criterios de valoración allanan el camino para definir un ensayo de Fase III registracional, basado por primera vez en un estudio bien controlado que ha incluido a una población de TLP verdaderamente representativa del mundo real. También estamos entusiasmados con nuestro ensayo en curso con vafidemstat en esquizofrenia, en el que estamos estudiando la mejoría de los síntomas negativos y cognitivos."

La compañía presentará el paquete de datos completo y exhaustivo en un congreso de psiquiatría y se publicarán en una revista especializada.

PORTICO (Nº EudraCT: 2020-003469-20, Nº ClinicalTrials.gov: NCT04932291) es un ensayo global de Fase IIb adaptativo de 14 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat a una dosis de 1.2 mg/día en pacientes con TLP. El estudio reclutó a un total de 210 pacientes, aleatorizados 1:1 en dos brazos. El ensayo tenía dos variables de evaluación primaria independientes: la reducción de la agitación y agresividad, y la mejora global de la enfermedad TLP. Como criterios de valoración primarios múltiples independientes, se realizaron los ajustes adecuados por multiplicidad para garantizar que la significación estadística en cualquiera de ellos fuera suficiente para declarar el éxito del ensayo. A falta de un criterio de valoración regulatorio bien establecido para TLP, el ensayo investigó varios criterios de valoración secundarios y exploratorios para determinar mejoras generales en la gravedad de la enfermedad, así como reducciones en los niveles de agitación-agresividad, ansiedad, depresión y deterioro cognitivo. El ensayo también investigó el impacto sobre la ideación suicida y exploró varios biomarcadores correlativos. Un objetivo importante de PORTICO era identificar los potenciales criterios de valoración clínicos de eficacia a utilizar en un futuro ensayo de Fase III registracional. PORTICO incluyó un total de 27 centros clínicos, 14 en EE.UU. y 13 en Europa (Alemania, España, Bulgaria y Serbia).

Sobre Oryzon

Fundada en 2000 en Barcelona, España, Oryzon es una compañía biofarmacéutica de fase clínica líder europea en epigenética, con un fuerte enfoque en medicina personalizada para enfermedades del SNC y oncología. El equipo de Oryzon se compone de profesionales altamente cualificados de la industria farmacéutica, ubicados en Barcelona, Boston y San Diego. Oryzon tiene una cartera clínica avanzada, con dos inhibidores de LSD1, vafidemstat en SNC y iademstat en oncología, en varios ensayos clínicos de Fase II. La compañía tiene además otros programas dirigidos contra otras dianas epigenéticas. La compañía posee también una fuerte plataforma para la identificación de biomarcadores y validación de dianas para una variedad de enfermedades oncológicas y neurológicas. Para más información, visitar www.oryzon.com

Sobre Vafidemstat

Vafidemstat (ORY-2001) es un inhibidor de LSD1 optimizado para SNC activo por vía oral. 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 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). Oryzon ha llevado a cabo 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), con resultados clínicos positivos reportados en ambos. 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 y 12 meses de tratamiento, y el estudio piloto, de pequeña escala SATEEN en pacientes con EM remitente-recurrente y EM secundaria progresiva, donde también se ha observado actividad antiinflamatoria. Vafidemstat ha sido evaluado además en un ensayo de Fase II en pacientes graves por Covid-19 (ESCAPE) donde se evaluó 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 ensayos clínico de Fase IIb en pacientes con trastorno límite de la personalidad (PORTICO) y en pacientes con esquizofrenia (EVOLUTION). Oryzon también está desplegando un enfoque de medicina de precisión en SNC con vafidemstat en subpoblaciones de pacientes definidas genéticamente de ciertas enfermedades del SNC y está preparando un ensayo clínico en pacientes con el síndrome de Kabuki. La compañía también está explorando el desarrollo clínico de vafidemstat en otros síndromes del neurodesarrollo.

Sobre el Trastorno Límite de la Personalidad

El Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) es una de las enfermedades psiquiátricas más complejas, debilitantes desde el punto de vista funcional y de coste más elevado para los sistemas de salud, que afecta a entre el 0,5 y el 1,6% de la población general. Los pacientes con TLP suelen experimentar inestabilidad emocional, impulsividad, creencias irracionales y percepción distorsionada, y relaciones intensas pero inestables con los demás. Hasta un 10% de las personas afectadas mueren por suicidio. La psicoterapia es el tratamiento de primera línea y, aunque pueden recetarse medicamentos para tratar síntomas específicos, no existe ningún tratamiento aprobado por la FDA para pacientes con TLP. Se calcula que alrededor de 1,4 millones de pacientes con TLP en EE.UU. son tratados con fármacos no aprobados para TLP, aprobados para otras indicaciones y que sólo tratan síntomas en lugar de la propia enfermedad.

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/
Daniel Foley

Atrevia

+34 91 564 07 25

+ 34 672 447 094

pcobo@atrevia.com

dfoley@atrevia.com

Oryzon

Emili Torrell

Director de
Desarrollo de
Negocio

+34 93 515 1313

etorrell@oryzon.com