

## **ORYZON presenta los datos finales de PORTICO, un ensayo global de Fase IIb de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP), en el congreso del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)**

- **Fuerte mejora en *State-Trait Anger Expression Inventory 2 (STAXI-2) Trait Anger*, una medida de agitación y agresividad, a lo largo de las semanas 8–12 comparado con los resultados *topline* previos; significación estadística nominal ahora de  $p = 0,0071$**
- **Mejora en *Borderline Evaluation of Severity (BEST)*, una medida global de la gravedad de la enfermedad TLP, a lo largo de las semanas 8–12 comparado con los resultados *topline* previos; significación estadística nominal ahora de  $p = 0,0260$**
- **Vafidemstat mostró resultados favorables frente a placebo en todos los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios, según demuestra el análisis por T-Forest plot**
- **Test Estadístico Global (valores  $p$  del GST) significativos y coherentes con un efecto global del tratamiento favorable a vafidemstat**
- **La compañía presentó los datos a la FDA y discutió un posible estudio de Fase III registracional de vafidemstat para el tratamiento del TLP en una reciente reunión de Final-de-Fase II**

**MADRID, ESPAÑA y CAMBRIDGE, EEUU, 23 de septiembre 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 que hoy presenta los datos finales de su ensayo de Fase IIb PORTICO de vafidemstat en pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) en una presentación oral en el Simposio de Nuevos Medicamentos, un simposio especial centrado en ensayos clínicos de nuevos compuestos en el marco del 37º congreso del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP-2024), que se está celebrando actualmente en Milán (Italia). La presentación oral de Oryzon, titulada “Resultados finales: Estudio PORTICO de Fase 2b: Eficacia de Vafidemstat en el Trastorno Límite de la Personalidad”, correrá a cargo del Dr. Michael Ropacki, Director Médico para SNC de Oryzon. Además de la presentación oral, los resultados también se presentarán como póster en ECNP-2024.

PORTICO (EudraCT 2020-003469-20, nº identificación ClinicalTrials.gov NCT04932291) fue un ensayo global de Fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 14 semanas de duración, que evaluó la eficacia y seguridad de vafidemstat a una dosis de 1.2 mg/día en pacientes con TLP. El ensayo reclutó a un total de 211 pacientes, aleatorizados 1:1 en dos brazos. El ensayo tenía dos criterios de valoración primarios independientes: reducción de la agitación y la agresividad y mejoría general de la enfermedad TLP. En ausencia de un criterio de valoración bien establecido a nivel regulatorio, el ensayo también incluía dos criterios de valoración secundarios para explorar también la reducción de la agitación y la agresividad y la mejoría general de la enfermedad TLP mediante otras escalas diferentes. El ensayo abrió un total de 27 centros clínicos, 14 en EE.UU. y 13 en Europa (Alemania, España, Bulgaria y Serbia).

El Dr. Michael Ropacki, Director Médico para SNC de Oryzon ha comentado, “Los resultados de PORTICO son muy prometedores en varios aspectos. Estos resultados finales han mejorado respecto los resultados iniciales presentados en enero de 2024. El TLP es una enfermedad mental grave con una gran carga interpersonal, social y económica, y vafidemstat propone potencialmente una opción de tratamiento novedosa con un mecanismo de acción epigenético que no tiene la carga de efectos secundarios de los tratamientos utilizados *off-label* actuales. Las reducciones significativas y clínicamente relevantes de la agitación y la agresividad así como la mejora general de la enfermedad producidas por vafidemstat ofrecen el primer tratamiento farmacológico potencial para mejorar significativamente las vidas de los pacientes con TLP y de quienes les rodean.”

El Dr. Carlos Buesa, CEO de Oryzon ha añadido: “PORTICO marca un hito importante en la investigación en TLP, ya que es la primera vez, que sepamos, que se alcanza significación estadística en un ensayo grande de Fase IIb aleatorizado en TLP. Nuestro estudio demostró mejoras significativas, y vafidemstat parece producir un efecto holístico en la enfermedad. En una reciente reunión de Final-de-Fase II con la FDA tuvimos la oportunidad de discutir estos resultados. Una respuesta positiva de la FDA desencadenaría de forma inmediata el inicio de los preparativos de nuestro ensayo de Fase III PORTICO-2, y convertiría a Oryzon en la primera, y única, empresa con un fármaco en Fase III de desarrollo clínico en TLP, una indicación con una enorme necesidad médica no cubierta y sin fármacos aprobados. Las recientes concesiones o notificaciones de intención de concesión de patentes de vafidemstat en TLP y agresión recibidas de diferentes Oficinas de Patentes ponen de relieve el potencial económico de este programa único.”

### **Resumen de los datos principales:**

Los datos finales muestran una mejora general significativa en comparación con los datos preliminares iniciales (resultados *topline*) publicados en enero.

- Es de destacar que la agitación y agresividad de los pacientes, medida por el criterio de valoración secundario *STAXI-2 Trait Anger*, mostró una reducción substancial, estadísticamente significativa y clínicamente relevante en el grupo vafidemstat comparado con placebo, con un valor p de 0,0071 a lo largo de las semanas 8–12 (comparado con  $p = 0,0259$  en los resultados *topline*). La reducción relativa observada en el grupo tratado con vafidemstat con respecto al grupo placebo alcanzó un máximo del 92,1% en la semana 10, con una reducción promedio del 58,6% a lo largo de las semanas 8–12 (previamente 80,8% y 46,7%, respectivamente).

- Además, el criterio de valoración secundario *Borderline Evaluation of Severity (BEST)*, una medida global de la gravedad de la enfermedad TLP, también mostró una mejoría comparado con los resultados *topline*, con un valor p de 0,0260 a lo largo de las semanas 8–12 (previamente p = 0.0423). La reducción relativa máxima en el grupo tratado con vafidemstat con respecto al grupo placebo alcanzó el 38,9% en la semana 10, con una reducción promedio del 30,9% a lo largo de las semanas 8–12.
- Los valores p para los criterios de valoración primarios (CGI-S A/A y BPDCL) también mejoraron comparado con los resultados *topline* preliminares, pero no alcanzaron significación estadística.
- Es interesante mencionar que se encontró una tendencia de mejora en la depresión medida por la escala BDI-II Total Score a lo largo de las semanas 8–12 (p= 0,0944 ), con una reducción promedio respecto al grupo placebo del 42,2% a lo largo de las semanas 8–12.
- El análisis T-Forest plot mostró que todos los resultados seguían favoreciendo sistemáticamente el tratamiento con vafidemstat frente al placebo en todos los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios.
- A destacar que el análisis final confirmó un efecto del tratamiento global favorable a vafidemstat mediante el Test Estadístico Global (Global Statistical Test, GST), con el valor p del GST mostrando significación estadística, especialmente al considerar la mejoría global en la gravedad de la enfermedad y en la agitación/agresión (p = 0,0362 comparado con una fuerte tendencia previamente). El GST está diseñado para evaluar si un tratamiento es eficaz en diferentes aspectos de una enfermedad, resumiendo de forma eficiente el efecto global del tratamiento, especialmente cuando se trata de enfermedades complejas y multifactoriales.
- Vafidemstat fue, como en todos los estudios clínicos anteriores, 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. Los acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento (AAET) fueron ligeramente inferiores en quienes recibieron vafidemstat (57,5% vs 65,4% en el grupo placebo), si bien los AAET relacionados con el tratamiento fueron similares entre el grupo vafidemstat y placebo.
- Una observación de interés fue que los pacientes tratados con vafidemstat mostraron una menor inclinación a autolesionarse en comparación con los que recibieron placebo (1 paciente frente a 6 pacientes en el grupo placebo).

Todos estos datos fueron presentados a la FDA durante una reunión de Final-de-Fase II celebrada recientemente para discutir un ensayo de Fase III registracional para el tratamiento del TLP.

Una copia de la presentación en ECNP está disponible [aquí](#) y el póster que la acompaña está disponible [aquí](#)

## 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 como HDAC6, donde ORY-4001 ha sido nombrado como candidato clínico para el tratamiento de ciertas enfermedades neurológicas como CMT y ELA. 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](http://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. Vafidemstat está siendo investigado en enfermedades neuropsiquiátricas en dos ensayos de Fase IIb doble ciego, randomizados, controlados por placebo: uno en esquizofrenia, el ensayo EVOLUTION (reclutando pacientes), y otro en en trastorno límite de la personalidad (TLP), el ensayo PORTICO, completado y con resultados publicados. En base a los resultados de PORTICO, la Compañía ha solicitado una reunión de Final-de-Fase II a la FDA para discutir opciones para un ensayo de Fase III registracional en TLP. 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.

<b>España</b>	<b>Oryzon</b>	<b>IR, EEUU</b>	<b>IR &amp; Medios, Europa</b>
Patricia Cobo/Mario Cordera	Emili Torrell	Ashley R. Robinson	Sandya von der Weid
Atrevia	Director Desarrollo Negocio	LifeSci Advisors, LLC	LifeSci Advisors, LLC
+34 91 564 07 25	+34 93 515 1313	+1 617 430 7577	+41 78 680 05 38
+34 673 33 97 65			
pcobo@atrevia.com	etorrell@oryzon.com	arr@lifesciadvisors.com	svonderweid@lifesciadvisors.com
mcordera@atrevia.com			