

ORYZON recibe el acta de la reunión de Fin-de-Fase II con la FDA sobre el ensayo de Fase III PORTICO-2 de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad

- Los comentarios recibidos de la FDA apoyan el inicio del ensayo de Fase III
- La agitación-agresividad en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) es reconocida como una posible indicación terapéutica
- Oryzon puede utilizar la escala *STAXI-2 Trait anger* como criterio de valoración primario para PORTICO-2
- No hay fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento del TLP
- Oryzon celebrará un webcast en directo hoy a las 15:00 h

MADRID, ESPAÑA y CAMBRIDGE, EEUU, 1 de octubre 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 que ha recibido el acta oficial de su reciente reunión de Fin-de-Fase II para vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) con la *US Food and Drug Administration* (FDA). En base a los positivos comentarios recibidos, ORYZON iniciará la preparación de un protocolo completo para el estudio de Fase III PORTICO-2 que se presentará próximamente a la FDA para su aprobación.

Durante la reunión de Fin-de-Fase II con la FDA, celebrada a finales del mes de agosto, se evaluaron y debatieron a fondo diversos aspectos del plan de desarrollo de vafidemstat. El acta de la reunión cubre la opinión de la FDA acerca de la idoneidad del programa de vafidemstat hasta la fecha en varias áreas críticas: i) datos preclínicos, ii) toxicología, iii) farmacología clínica, y iv) estudios clínicos. El acta de reunión confirma que tanto la compañía como la FDA han llegado a un entendimiento respecto varios elementos clave del diseño del estudio clínico de Fase III para vafidemstat. Los puntos más relevantes se resumen a continuación:

- La agitación-agresividad en TLP puede ser potencialmente una indicación terapéutica aceptable
- La FDA acepta que Oryzon lleve a cabo un estudio de Fase III usando la escala *STAXI-2 Trait anger* como criterio de valoración primario, pero la compañía tendrá que proporcionar información adicional para demostrar que *STAXI-2 Trait anger* es un criterio de valoración clínicamente relevante en esta indicación (a través por ejemplo de un Estudio de Investigación Cualitativa de la escala en pacientes de TLP)

- Los criterios de valoración secundarios incluirán tanto escalas valoradas por el paciente como escalas valoradas por personal clínico, tales como CGI-S A/A para evaluar la agitación/agresividad, y BEST y CGI-S para evaluar la mejora global del TLP.
- Se realizará un Estudio de Investigación Cualitativa con un subconjunto de pacientes de PORTICO-2 para obtener validación adicional de los criterios de valoración propuestos. Se presentará el protocolo del Estudio Cualitativo antes de su inicio a la FDA para su revisión y comentarios.
- Oryzon tiene previsto proporcionar también a la FDA, para su revisión, las propiedades psicométricas y rendimiento de los criterios de valoración primario y secundarios clave seleccionados antes del inicio del estudio de Fase III para que la FDA pueda aportar sus comentarios.
- El tamaño total estimado de la muestra para el estudio de Fase III PORTICO-2 será de 350 pacientes (randomizados 1:1, vafidemstat o control), con una duración del estudio de 18 semanas en total.
- Sujeto a la revisión de los futuros datos finales por parte de la FDA, el estudio de Fase III PORTICO-2 puede ser uno de los dos ensayos registrales exigidos por la FDA.

Utilizando la misma escala seleccionada ahora como criterio de valoración primario para evaluar la agitación-agresividad en el TLP en el ensayo de Fase III PORTICO-2, la escala *STAXI-2 Trait anger*, el estudio de Fase IIb PORTICO demostró una reducción nominalmente significativa y clínicamente relevante de la agitación y la agresividad en el grupo de vafidemstat en comparación con placebo (análisis FAS, $p=0,0071$ y 58,6% de reducción relativa respecto al grupo placebo en las semanas 8-12, con valores de p en las semanas 10 y 12 de $p=0,006$ y $p=0,016$ y reducciones relativas respecto al grupo placebo de 92,1% y 57,1% respectivamente).

“Hemos acumulado una gran cantidad de datos sobre los efectos neurológicos de vafidemstat a través de investigación fundacional y los ensayos clínicos en fase inicial en varias enfermedades del SNC”, ha comentado Carlos Buesa, CEO de Oryzon. “Estamos encantados con el resultado positivo de nuestras interacciones con la FDA y con la perspectiva de avanzar vafidemstat hacia estudios clínicos de Fase III pivotaes para el TLP, un área con una importante necesidad médica no cubierta, ya que actualmente no existen fármacos aprobados. Vafidemstat se basa en una ciencia robusta, ha demostrado sistemáticamente su seguridad y tolerabilidad, y este desarrollo de Fase III se basa en las prometedoras observaciones clínicas del ensayo PORTICO de Fase IIb discutido con la FDA. Las recientes aprobaciones de patentes de vafidemstat en el campo del TLP ponen aún más de relieve su potencial comercial. Esto marca un momento decisivo para Oryzon”.

Michael Ropacki, Director Médico para SNC de Oryzon ha añadido: “Tras la presentación positiva de los Resultados Finales de PORTICO en el Simposio de Nuevos Medicamentos de ECNP, donde vafidemstat demostró significación estadística nominal en la reducción de la agitación y la agresividad en la escala STAXI-2 a lo largo de las Semanas 8-12, junto con una mejoría global de la enfermedad en la escala BEST y significación estadística en la Prueba Estadística Global, estoy muy satisfecho con la respuesta de Fin-de-Fase II de la FDA. Esto permite a Oryzon seguir adelante con el ensayo pivotal de Fase III PORTICO-2 planeado. Esperamos seguir colaborando con la Agencia en el protocolo del ensayo y en los preparativos de la Fase III. Estas reducciones clínicamente significativas de la agitación/agresividad y la mejoría general de la enfermedad observadas con vafidemstat apoyan firmemente su potencial como tratamiento farmacológico para el TLP, con la promesa de mejorar significativamente las vidas de los pacientes con TLP y sus familias.”



En base a los comentarios recibidos positivos de la FDA, Oryzon iniciará ahora los preparativos para el programa de Fase III, incluyendo la preparación de un protocolo completo para el ensayo de Fase III PORTICO-2 para presentar a la FDA. La compañía también se pondrá en contacto con agencias regulatorias europeas, siguiendo la práctica habitual, antes de iniciar el ensayo de Fase III PORTICO-2.

Información sobre la conferencia telefónica/webcast

Oryzon invita a los inversores y al público en general a participar en una conferencia telefónica y webcast (en inglés) con analistas de inversión hoy, 1 de octubre de 2024, a las 15:00 h para discutir el resultado de la reunión de Fin de Fase II. Para acceder a la conferencia en directo, regístrese [aquí](#). Una vez registrado, la conferencia estará disponible vía webcast.

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

Sobre PORTICO

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). Se presentaron los datos finales de este ensayo en el 37º congreso del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP-2024) (ver [aquí](#))

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 Destrés 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 síntomas negativos de la esquizofrenia, el ensayo EVOLUTION (reclutando pacientes), y otro en trastorno límite de la personalidad (TLP), el ensayo PORTICO, completado y con resultados finales publicados (ver arriba). En base a los resultados de PORTICO, la Compañía ha llevado a cabo una reunión de Fin-de-Fase II con 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.

España	Oryzon	IR, EEUU	IR & Medios, Europa
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			