

ORYZON anuncia la publicación de los resultados finales del estudio de Fase IIa ALICE de iadademstat en la prestigiosa revista *The Lancet Hematology*

- ❖ **EL estudio de Fase IIa ALICE evaluó la combinación con azacitidina en pacientes recién diagnosticados de leucemia mieloide aguda (LMA) no elegibles para quimioterapia intensiva**
- ❖ **La combinación mostró una actividad antileucémica robusta, con respuestas profundas y un perfil de seguridad manejable, incluso en pacientes con factores de pronóstico de alto riesgo**
- ❖ **iadademstat continua estudiándose en estos pacientes en un nuevo estudio en colaboración con la Oregon Health & Science University (OHSU)**

MADRID, ESPAÑA y CAMBRIDGE, EEUU, 3 de junio 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 los resultados finales del estudio de Fase IIa ALICE que evaluó iadademstat en combinación con azacitidina en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticados y no elegibles para quimioterapia intensiva han sido publicados online en la prestigiosa revista *The Lancet Hematology*. Un resumen de los datos finales de este estudio había sido publicado previamente en una presentación oral en el congreso anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) 2022, que fue seleccionada entre las 25 comunicaciones más relevantes en LMA de ese congreso.

Esta notable publicación es una continuación de las anteriores investigaciones pioneras de Oryzon publicadas en el *Journal of Clinical Oncology* (primer estudio clínico en humanos en LMA de iadademstat) y en *Cancer Cell* (Caracterización de iadademstat como un potente y selectivo inhibidor de LSD1), consolidando la posición de la compañía a la vanguardia de la epigenética en oncología y la innovación en LSD1.

El Dr. Carlos Buesa, CEO de Oryzon, ha comentado: “Estamos encantados de publicar estos resultados pioneros en una de las revistas más prestigiosas del mundo en oncología clínica. Nuestro estudio demuestra que atacar la LSD1 es un mecanismo de acción antileucémico completamente novedoso en la LMA, que

potencialmente ofrece un nuevo enfoque terapéutico, especialmente para pacientes con formas de la enfermedad difíciles de tratar, como las leucemias mielomonocíticas, aquellas con mutaciones en DNMTs, o aquellas con mutaciones en TP53, que actualmente responden mal a los tratamientos disponibles y podrían beneficiarse de la innovadora opción terapéutica de iadademstat. Una vez más queremos reiterar nuestro agradecimiento a los pacientes, a sus familias y a los investigadores implicados en este estudio.”

Resumen de los principales resultados descritos en la publicación

- La combinación de iadademstat con azacitidina produjo una elevada proporción de respuestas, con 22 (82%) de los 27 pacientes presentando una respuesta objetiva. Es de destacar que el 52% de pacientes presentó una remisión completa (CR) o remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi) en el ensayo ALICE. En comparación, el porcentaje de pacientes con CR/CRi en poblaciones tratadas con azacitidina fue del 28% en el ensayo Acute Myeloid leukemia-001, del 28% en el ensayo VIALE A y del 27% en el ensayo Monarch.
- La mayoría de las respuestas se produjeron de forma rápida (87% en la segunda evaluación) y el 36% duró 12 meses o más. Al cierre de la base de datos (1 año después del reclutamiento del último paciente), nueve pacientes estaban vivos y, en febrero de 2024, cinco seguían vivos, tres de los cuales continuaban en tratamiento (y en remisión completa) bajo uso compasivo después de cuatro años.
- Las respuestas CR/CRi en ALICE fueron en general profundas, como se determinó por la elevada tasa de negatividad de enfermedad residual medible (91% en las muestras evaluables), que se asocia a una mejora de la supervivencia.
- Es de destacar que se observaron respuestas en todo el espectro mutacional de pronóstico adverso. Cabe destacar las respuestas en subgrupos específicos:
 - Tres pacientes con LMA M5 (una población refractaria a venetoclax y azacitidina) tuvieron CR/CRi con iadademstat más azacitidina, con un 100% de negatividad de enfermedad residual medible.
 - En pacientes con LMA con mutaciones TP53 en combinación con un cariotipo complejo o una alta frecuencia de variantes alélicas, o ambos, se alcanzó CR/CRi en el 63%, con una duración de la respuesta de 7,9 meses y una mediana de supervivencia global de 10 meses.
 - Las respuestas en leucemias con otras mutaciones de peor pronóstico también fueron alentadoras. Los siete pacientes portadores de una o varias mutaciones en la vía RAS respondieron, con una mediana de supervivencia global de 467 días. Los pacientes portadores de mutaciones en DNMT3A (n=7), NPM1 (n=4) y RUNX (n=3) presentaron tasas de respuesta del 100%, en su mayoría CR o CRi.

Pueden encontrar un enlace temporal para acceder de forma gratuita a la publicación online en *The Lancet Hematology* [aquí](#).

Como continuación de ALICE, Oryzon está ampliando el desarrollo clínico de iadademstat en estos pacientes de LMA en primera línea a través de un estudio iniciado por investigador (IIS por sus siglas en inglés) dirigido por la Oregon Health & Science University (OHSU). Este ensayo es un estudio de Fase Ib de

búsqueda de dosis para evaluar iadademstat en combinación con el actual paradigma de tratamiento, venetoclax y azacitidina, en pacientes con LMA de primera línea y se espera que comience a reclutar pacientes en las próximas semanas.

Actualmente iadademstat está siendo evaluado también en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA en recaída/refractarios portadores de una mutación FLT3 en el estudio FRIDA, un ensayo de Fase Ib abierto y multicéntrico que se lleva a cabo en EE.UU. y que prevé reclutar hasta 45 pacientes aproximadamente. Ya se han completado las dos primeras cohortes (trece pacientes), y la combinación resultó segura y mostró una fuerte actividad antileucémica. Siguiendo la nueva doctrina OPTIMUS de la FDA, Oryzon sigue explorando la dosis mínima con actividad clínica, y se ha iniciado una tercera cohorte, actualmente en fase de reclutamiento. Se presentarán resultados preliminares de FRIDA en el próximo congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA) 2024, que se celebrará en junio en Madrid.

Adicionalmente, en tumores neuroendocrinos, en el contexto del acuerdo CRADA entre Oryzon y el National Institute of Health (NIH) de EEUU, el National Cancer Institute (NCI) es el sponsor de un ensayo aleatorizado de Fase I/II en cáncer de pulmón de células pequeñas en primera línea con enfermedad extendida que evaluará iadademstat en combinación con un inhibidor de punto de control inmunitario. El IND para este ensayo fue aprobado recientemente por la FDA.

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 iadademstat 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 iadademstat

iadademstat (ORY-1001) es una pequeña molécula oral, que actúa como inhibidor altamente selectivo de la enzima epigenética LSD1 y tiene un potente efecto diferenciador en cánceres hematológicos (ver Maes et al., *Cancer Cell*. 2018 Mar 12;33(3):495-511.e12. doi: 10.1016/j.ccell.2018.02.002.). Un primer ensayo clínico de Fase I/IIa con iadademstat en pacientes con LMA recurrente o refractaria demostró la seguridad y buena tolerabilidad del fármaco y señales preliminares de actividad antileucémica, incluyendo una CRi (ver Salamero et al, *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4260-4273. doi: 10.1200/JCO.19.03250). iadademstat ha mostrado resultados alentadores de seguridad y eficacia en combinación con azacitidina en un ensayo de Fase IIa en pacientes ancianos con LMA de primera línea (ensayo ALICE) (ver Salamero et al., comunicación oral ASH-2022). iadademstat está siendo evaluado actualmente en combinación con gilteritinib en el ensayo de Fase Ib FRIDA en pacientes con LMA refractarios/en recaída con mutaciones FLT3. Más allá de los cánceres hematológicos, la inhibición de LSD1 se ha propuesto como una aproximación terapéutica válida en ciertos tumores sólidos como el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), tumores neuroendocrinos (NET), meduloblastoma y otros. En un estudio de Fase IIa en combinación con platino/etopósido en pacientes con CPCP de segunda línea (ensayo CLEPSIDRA), se han reportado resultados preliminares de actividad y seguridad (ver Navarro et al, póser ESMO-2018). iadademstat está siendo evaluado en un ensayo colaborativo de Fase II con el Fox Chase Cancer Center en combinación con paclitaxel en carcinomas neuroendocrinos refractarios/en recaída, y la compañía está preparando un nuevo ensayo en combinación con inhibidores de control inmunitario (ICI) en CPCP. Oryzon ha firmado un Acuerdo de Cooperación en Investigación y Desarrollo (CRADA) con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EEUU para colaborar en el posible desarrollo clínico adicional de iadademstat en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos; el primer ensayo será un ensayo en combinación con ICI en CPCP, recientemente autorizado por la FDA. En total iadademstat ha sido administrado a más de 130 pacientes de cáncer en cuatro ensayos clínicos. iadademstat tiene la designación de medicamento huérfano para CPCP en EEUU y para LMA en EEUU y la UE.

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

EspañaPatricia Cobo/Mario
Cordera

Atrevia

+34 91 564 07 25

+ 34 673 33 97 65

pcobo@atrevia.com

mcordera@atrevia.com

Oryzon

Emili Torrell

Director de
Desarrollo de
Negocio

+34 93 515 1313

etorrell@oryzon.com