

RAPORT BIEŻĄCY 45/2023

23 października 2023 r.

Ryvu przedstawia na kongresie ESMO 2023 zaktualizowane dane kliniczne fazy I dla badania fazy I/II RVU120 u pacjentów z nawrotowymi/opornymi przerzutowymi lub zaawansowanymi guzami litymi, a także prezentuje zaktualizowany plan rozwoju programu RVU120

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. z siedzibą w Krakowie ("Spółka", "Ryvu") informuje, że dzisiaj, 23 października 2023 r., Spółka przedstawiła zaktualizowane dane kliniczne fazy I dla badania fazy I/II RVU120 u pacjentów z nawrotowymi/opornymi przerzutowymi lub zaawansowanymi guzami litymi, zaprezentowane podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) 2023, który odbywa się w dniach 20-24 października 2023 r. w Madrycie, w Hiszpanii. Spółka poinformowała również o postępach w trwającym badaniu fazy Ib u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML) i zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka (ang. high-risk myelodysplastic syndromes, HR-MDS), a także przedstawiła zaktualizowany plan rozwoju programu RVU120.

Dane na konferencji ESMO 2023 zostały przedstawione w ramach prezentacji posterowej: "Phase I/II trial of RVU120, a CDK8/CDK19 inhibitor, in patients with relapsed/refractory metastatic or advanced solid tumors", z datą odcięcia danych na dzień 26 września 2023 roku.

- W badaniu RVU120 zaobserwowano 12 przypadków stabilizacji choroby przy dobrym profilu bezpieczeństwa w niewyselekcjonowanej, uprzednio intensywnie leczonej grupie pacjentów.

- Dawka 250 mg jest bezpieczna i dobrze tolerowana, a także pozwala na uzyskanie stężenia RVU120 w zakresie farmakologicznie aktywnym, dlatego zakłada się, że może skutkować wysoką efektywnością terapeutyczną u wybranych pacjentów. Obecnie trwa dalsza optymalizacja dawki, a ostateczne wyniki mogą zostać wykorzystane w przyszłych, dodatkowych badaniach klinicznych w guzach litych, w zależności od pozyskanych danych translacyjnych w różnych wskazaniach terapeutycznych.

Wyniki na dzień odcięcia danych 26 września 2023 r:

- 39 pacjentów z przerzutowymi lub zaawansowanymi guzami litymi otrzymało leczenie RVU120 w ramach 8 kohort, z dawkami RVU120 w zakresie od 75 do 400 mg.
- Mediana wieku pacjentów wynosi 58 lat, a mediana zastosowanych wcześniejszych linii terapii wynosi 5 (pacjenci sklasyfikowani jako uprzednio intensywnie leczeni).
- 12 pacjentów osiągnęło stabilizację choroby (ang. stable disease, SD), a u 8 z 12 pacjentów czas trwania terapii przy użyciu RVU120 był dłuższy niż w przypadku wcześniej zastosowanej linii leczenia. U pacjentów z nowotworem gruczołowo-torbielowatym (AdCC) zaobserwowano tendencję do dłuższego czasu pozostawania w leczeniu.

- RVU120 był ogólnie dobrze tolerowany. Najczęstsze zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) były związane z układem pokarmowym (nudności/wymioty) i występowały wkrótce po podaniu początkowej dawki RVU120 (średni czas do wystąpienia objawów nieco ponad 1 godzinę po podaniu).
- Zaobserwowano silny związek pomiędzy ekspozycją na RVU120 a zahamowaniem markera PD:
 - Analiza komórek eksponowanych na próbki osocza pacjenta po leczeniu RVU120 wykazała, że zahamowanie markera pSTAT5 ściśle korelowało z osiągniętą ekspozycją (Cmax, AUC), na poziomie przekraczającym 50% przy dawkach 250 mg i wyższych.

Ponadto, Zarząd Ryvu przedstawił zaktualizowany plan rozwoju programu RVU120, o którym Spółka po raz pierwszy poinformowała w raporcie bieżącym 16/2022 w dniu 19 sierpnia 2022 roku:

- Oba badania fazy I RVU120 u pacjentów z guzami litymi (AMNYS-51) oraz AML/HR-MDS (RIVER-51) dostarczyły przekonujących danych dotyczących bezpieczeństwa RVU120, skutecznie zmniejszając ryzyko programu związane zarówno z celem molekularnym, jak również samą cząsteczką RVU120, jako pierwszego w swojej klasie inhibitor CDK8/19.
- Oba badania wykazały istotne poziomy zahamowania celu molekularnego w bezpiecznych dawkach.
- U pacjentów z AML oraz HR-MDS odnotowano znaczące oznaki aktywności klinicznej, w tym całkowitą remisję u pacjenta z mutacjami NPM1 oraz DNMT3, co jest zgodne z danymi przedklinicznymi opublikowanymi przez Ryvu po raz pierwszy w 2019 roku. Rozpoczęcie rozwoju w ramach fazy II jest zaplanowane na Q4 2023, w dwóch genetycznie zdefiniowanych kohortach pacjentów z AML lub HR-MDS, jako monoterapia (RIVER-52) oraz w terapii skojarzonej z wenetoklaksem (RIVER-81).
- Indukcja erytropoezy u wielu pacjentów w badaniu RIVER-51, zgodna z mechanizmem działania RVU120, zachęciła Ryvu do finansowego wsparcia dla dedykowanego badania klinicznego fazy II u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi niskiego ryzyka (ang. low-risk myelodysplastic syndromes, LR-MDS) – badania REMARK. Badanie REMARK będzie prowadzone jako tzw. badanie zainicjowane przez badacza (ang. investigator-initiated trial, IIT), w ramach sieci EMSCO, a rolę Głównego Badacza Koordynującego (ang. Coordinating Principal Investigator, CPI) obejmie prof. Uwe Platzbecker, światowej klasy ekspert w obszarze badań nad LR-MDS. Działania związane z uruchomieniem badania (ang. start-up) mają być rozpoczęte jeszcze w tym roku, a start rekrutacji pacjentów planowany jest w pierwszej połowie 2024 roku.
- Efekt RVU120 na szpik kostny oraz komórki krwiotwórcze zaobserwowany w badaniu RIVER-51, poparty danymi translacyjnymi uzyskanymi w ramach nawiązanej w 2021 roku współpracy naukowej z prof. Rajitem Rampalem, zachęciły Ryvu do rozpoczęcia nowego, wcześniej nieplanowanego badania u pacjentów z mielofibrozą, tj. włóknieniem szpiku kostnego (ang. myelofibrosis, MF) – badania POTAMI-61. Rozpoczęcie prac przygotowawczych do

uruchomienia badania POTAMI-61 zaplanowano na ten rok, a start rekrutacji pacjentów planowany jest na Q2 2024.

- Pomimo, iż badanie AMNYS-51 wykazało oznaki aktywności RVU120 jako monoterapii w guzach litych, w tym długotrwałą stabilizację choroby u pacjentów z nowotworem gruczołowo-torbielowatym (ang. adenoid cystic carcinoma, AdCC) oraz dowody aktywności na cel terapeutyczny u pacjenta z nowotworem trzustki (ang. pancreatic cancer), na chwilę obecną Ryvu nie otworzy żadnych kohort dla specyficznych typów nowotworów w ramach badania AMNYS-51. Jednakże, biorąc pod uwagę atrakcyjne możliwości rozwoju RVU120 w nowotworach hematologicznych, Ryvu skoncentruje się na wskazanych wyżej badaniach klinicznych RIVER-52, RIVER-81, REMARK oraz POTAMI-61.
- Badania translacyjne w przypadku nowotworów litych będą kontynuowane, w tym badania w skojarzeniu RVU120 z innymi lekami w wielu rodzajach guzów litych, a także współprace akademickie w obszarze badań nad rdzeniakiem zarodkowym (ang. medulloblastoma, MB) oraz nad mięsakiem (ang. sarcoma).
- Zaktualizowany plan rozwoju klinicznego RVU120 obejmuje badania, które, w opinii Zarządu Spółki, mogą doprowadzić do trzech zatwierdzeń w latach 2026-2027.
- Całkowity budżet na rozwój kliniczny fazy II RVU120, obejmujący rekrutację ponad 270 pacjentów w czterech badaniach klinicznych fazy II (RIVER-52, RIVER-81, REMARK oraz POTAMI-61), wynosi około 68 mln EUR. Budżet ten obejmuje również wszelkie niezbędne działania związane z produkcją leku wymagane dla ścieżki rejestracyjnej, finansowanie badań translacyjnych oraz wewnętrzne koszty związane z rozwojem klinicznym RVU120. Całkowity budżet na rozwój kliniczny fazy II RVU120 jest zgodny z początkowymi szacunkami określonymi w Planach Rozwoju Ryvu na lata 2022-2024.
- Budżet na trzyletni okres od 2023 do 2025 roku w wysokości około 145 mln EUR obejmuje łączne koszty działalności Spółki (koszty rozwoju programów klinicznych, projektów wczesnej fazy oraz ogólne koszty działalności operacyjnej). Spółka dysponuje obecnie środkami finansowymi do Q1 2026.

Dalsze decyzje dotyczące priorytetyzacji w ramach rozwoju RVU120 zostaną podjęte planowo w Q1 2025 r., po uzyskaniu wstępnych danych z czterech badań fazy II opisanych powyżej (RIVER-52, RIVER-81, REMARK oraz POTAMI-61).

Spółka informuje, że w poniedziałek 23 października 2023 r. o godz. 9:00 CEST zorganizuje webinarium poświęcone omówieniu planu rozwoju RVU120. Dostęp do webinarium można uzyskać za pośrednictwem linka: <https://ryvu.clickmeeting.com/ryvu-esmo-2023-results-ryvu120-development-plans/register>.

Podstawa prawna: art. 17.1 MAR

Osoby reprezentujące Emitenta:

- Paweł Przewięźlikowski – Prezes Zarządu
- Hendrik Nogai – Członek Zarządu