

RAPORT BIEŻĄCY 38/2024

12 grudnia 2024 r.

Prezentacja zaktualizowanych danych z II fazy badań klinicznych RVU120

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. („RyvU”, Spółka”) z siedzibą w informuje o pomyślnym rozpoczęciu wszystkich czterech planowanych badań klinicznych fazy II dla RVU120: RIVER-52, RIVER-81, POTAMI-61 i REMARK. Postęp ten jest zgodny z wcześniej przedstawionymi planami rozwoju opisanymi w raporcie bieżącym ESPI nr 45/2023 z dnia 23 października 2023 r.

Badania są realizowane zgodnie z harmonogramem, a kluczowe analizy skuteczności oczekiwane są w H1 2025 roku.

Na dzień 11 grudnia 2024 r. Ryvu aktywowało 106 ośrodków klinicznych w Polsce, Włoszech, Hiszpanii, Francji, Niemczech i Kanadzie, a do wszystkich badań włączono 78 pacjentów. Zarząd szacuje, że do końca 2024 r. we wszystkich czterech badaniach fazy II RVU120 zostanie aktywowanych łącznie 113 ośrodków, a leczenie rozpocznie około 100 pacjentów. Tempo rekrutacji znacznie przyspieszyło od września 2024 r. Zarząd Spółki spodziewa się, że w samym IV kwartale 2024 r. zrekrutowana zostanie prawie trzykrotnie większa liczba pacjentów w porównaniu do łącznej liczby z I-III kwartału.

Profil bezpieczeństwa RVU120 prezentuje się korzystnie w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML).

W badaniu RIVER-81 (RVU120 w skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie AML; ang. relapsed/refractory AML; r/r AML, u pacjentów, u których wcześniej odnotowano nawrót lub oporność przy kombinacji wenetoklaksu z lekiem hipometylującym), wśród ośmiu pacjentów leczonych RVU120 w dawce 250 mg (rekomendowana dawka do fazy II; ang. recommended phase 2 dose; RP2D), którzy mieli przynajmniej jedną ewaluację po rozpoczęciu leczenia, jeden pacjent osiągnął całkowitą odpowiedź (ang. complete remission; CR), a kolejny uzyskał istotną redukcję blastów. Część 1 badania (eskalacja kombinacji dawek) została zakończona i trwa rekrutacja do części 2, w której kontynuowane będzie podawanie pełnych dawek RVU120 (250 mg) i wenetoklaksu (400 mg). W badaniu RIVER-52 (RVU120 jako monoterapia u pacjentów z r/r AML i zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka; ang. high-risk myelodysplastic syndromes, HR-MDS), jeden z dwóch podlegających ocenie pacjentów w kohorcie 2 (mutacja NPM1) uzyskał 50% redukcję blastów, podczas gdy stabilizacje choroby oraz redukcja poziomu blastów w krwi obwodowej, obserwowane były u pacjentów w kohorcie 3 (mutacja DNMT3A). Kluczowe odczyty efektywności zarówno w badaniu RIVER-

52, jak i RIVER-81, a także pierwsze dane dotyczące efektywności w badaniach POTAMI-61 i REMARK, spodziewane są w H1 2025.

Realizacja wszystkich badań mieści się w pierwotnie zaplanowanych budżetach, zapewniając Spółce finansowanie niezmiennie do Q1 2026.

RIVER-81: badanie fazy II RVU120 w skojarzeniu z wenetoklaksem podawanym pacjentom z AML, u których wystąpił nawrót lub oporność na wcześniejszą terapię wenetoklaksem i lekiem hipometylującym (NCT06191263).

RIVER-81 to wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne, którego celem jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności, farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD).

Badanie składa się z trzech części. Część 1 ma na celu określenie bezpiecznych i tolerowanych dawek RVU120 oraz wenetoklaksu poprzez eskalację dawek obu badanych leków. W części 2 badania ocenione zostaną bezpieczeństwo i skuteczność określonych dawek w większej grupie pacjentów. Część 3 to tzw. kohorta potwierdzająca (ang. confirmatory cohort). Przewiduje się, że udział w badaniu weźmie od około 35 do 98 pacjentów, w zależności od wynikającej z danych klinicznych decyzji o ostatecznym zakresie badania.

Podanie dawki pierwszemu pacjentowi nastąpiło 31 stycznia 2024 r., o czym Spółka informowała w raporcie bieżącym 5/2024 z 31 stycznia 2024 r. Od tamtej pory zakończona została część 1 badania, poprzez następującą eskalację dawek: 1. poziom dawki (125 mg RVU120 i 200 mg wenetoklaksu), 2. poziom dawki (odpowiednio 250 mg i 200 mg) oraz 3. poziom dawki (250 mg i 400 mg). RVU120 potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa – w żadnym z poziomów dawek nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa stosowania RVU120 w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Spółka pomyślnie zakończyła część 1 badania i na podstawie wyników zdecydowała się przejść do części 2, do której obecnie trwa rekrutacja. Zakończenie rekrutacji do etapu 1 części 2 badania (18 pacjentów) spodziewane jest w Q1 2025.

Badanie RIVER-81 zostało początkowo uruchomione w ośrodkach klinicznych w Polsce i Włoszech, a następnie aktywowano dodatkowe ośrodki w Hiszpanii i Francji. Na dzień 11 grudnia 2024 r., aktywowano wszystkie spośród 33 ośrodków, które Spółka planowała aktywować we wspomnianych krajach w 2024 r.

Według stanu na 11 grudnia 2024 r., do badania zrekrutowano 28 pacjentów. Wśród ośmiu pacjentów leczonych RVU120 w dawce 250 mg (RP2D), którzy mieli przynajmniej jedną ewaluację po rozpoczęciu leczenia, jeden uzyskał CR, a kolejny osiągnął istotną redukcję blastów do poziomu poniżej 5%.

RIVER-52: badanie fazy II RVU120 jako monoterapii w szerszej populacji pacjentów w genetycznie zdefiniowanych podtypach AML (w tym z mutacjami NPM1 i DNMT3A), oraz u

pacjentów z HR-MDS, którzy nie mają dostępu do alternatywnych opcji terapeutycznych (NCT06268574).

RIVER-52 to wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne, którego celem jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności przeciwnowotworowej, farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD).

Badanie składa się z dwóch części. Część 1 ma na celu ocenę skuteczności przeciwnowotworowej u pacjentów w genetycznie zdefiniowanych podtypach AML, w tym z mutacjami NPM1 i DNMT3A, oraz u pacjentów z HR-MDS. W oparciu o wyniki części 1, w części 2 badania ocenione zostaną bezpieczeństwo, tolerancja i skuteczność przeciwnowotworowa w większej grupie pacjentów, w podtypach genetycznych, które wykazują najwyższą wrażliwość na działanie RVU120. Przewiduje się, że udział w badaniu weźmie od około 40 do 140 pacjentów, w zależności od wynikającej z danych klinicznych decyzji o ostatecznym zakresie badania.

Podanie dawki pierwszemu pacjentowi nastąpiło 14 lutego 2024 r., o czym Spółka informowała w raporcie bieżącym 10/2024 z 14 lutego 2024 r. Badanie RIVER-52 zostało początkowo uruchomione w ośrodkach klinicznych w Polsce i Włoszech, a we wrześniu zostało rozszerzone o ośrodki w Hiszpanii, Francji i Kanadzie. Na dzień 11 grudnia 2024 r., aktywowano 42 spośród łącznie 44 ośrodków, które Spółka planuje aktywować we wspomnianych krajach do końca 2024 r.

Według stanu na 11 grudnia 2024 r., do badania włączono 31 pacjentów, w tym 24 z kohort 2-4 (odpowiednio pacjenci z mutacjami NPM1 i DNMT3A oraz z HR-MDS). Jeden z dwóch podlegających ocenie pacjentów z kohorty 2 osiągnął 50% redukcję blastów, podczas gdy stabilizacje choroby oraz redukcja poziomu blastów w krwi obwodowej, obserwowane były u pacjentów w kohorcie 3.

Rekrutacja do badania znacząco przyspieszyła w Q4 2024. Spółka oczekuje, że będzie to prowadziło do istotnych odczytów skuteczności w kolejnych miesiącach. Dane z co najmniej 10 pacjentów z każdej z kohort 2-4 spodziewane są w H1 2025.

POTAMI-61: badanie fazy II RVU120 jako monoterapii oraz w skojarzeniu z ruksolitynibem (RUX) w leczeniu pacjentów z mielofibrozą (ang. myelofibrosis; MF) (NCT06397313).

POTAMI-61 to wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II, w którym RVU120 podawany zarówno jako monoterapia u pacjentów z pierwotną lub wtórną MF, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK, np. ruksolitynibem lub nie kwalifikują się do tego leczenia, jak i w połączeniu z RUX u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK. Kluczowe punkty końcowe badania obejmują zmniejszenie objętości śledziony (SVR), poprawę objawów (TSS) oraz redukcję stopnia włóknienia szpiku kostnego.

POTAMI-61 zostało zainicjowane w oparciu o dotychczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności RVU120 zaobserwowane w badaniu RIVER-51 (badanie fazy Ib w AML/HR-MDS) oraz dane translacyjne w MF wygenerowane we współpracy z prof. Raajitem Rampalem z Memorial Sloan Kettering Cancer Center w Nowym Jorku. Badania *in vivo* wykazują, że inhibicja CDK8 przynosi korzystne efekty w leczeniu objawów mielofibrozy, takich jak splenomegalia, hepatomegalia, anemia oraz trombocytopenia. Co ważne, wykazano, że właściwości RVU120 modyfikujące przebieg choroby wynikają ze zmniejszenia obciążenia zmutowanymi allelami. RVU120 może potencjalnie stać się nową strategią terapeutyczną w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN), w tym MF.

Badanie POTAMI-61 składa się z dwóch części. Część A badania, z planowaną liczbą około 20 pacjentów, będzie składać się z dwóch kohort: 1) RVU120 jako monoterapii u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK lub nie kwalifikują się do takiego leczenia, oraz 2) RVU120 w terapii skojarzonej z RUX u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK. W zależności od wyników części A, kohorty 1 i/lub 2 mogą zostać rozszerzone w części B badania, która będzie oceniać w dalszej mierze bezpieczeństwo, tolerancję i aktywność przeciwnowotworową u większej grupy pacjentów, obejmującej łącznie do około 230 pacjentów dla części A oraz części B badania. RVU120 może również być badany w kohorcie 3, jako terapia pierwszej linii leczenia. Początkowo, Ryvu przystąpi do realizacji części A badania, natomiast decyzja o potencjalnym rozpoczęciu części B zostanie podjęta na podstawie wyników części A.

Podanie dawki pierwszemu pacjentowi nastąpiło 4 grudnia 2024 r., o czym Spółka informowała w raporcie bieżącym 37/2024 z 5 grudnia 2024 r. Według stanu na 11 grudnia 2024 r. pięciu kolejnych pacjentów było na etapie skriningu do badania. Rekrutacja do części A badania rozpoczęła się w ośrodkach klinicznych w Polsce i we Włoszech. Jeśli Ryvu podejmie decyzję o uruchomieniu części B, badanie zostanie rozszerzone o dodatkowe ośrodki zarówno w krajach UE, jak i spoza UE, co powoli na prowadzenie badania w około 50 ośrodkach klinicznych na całym świecie. Na dzień 11 grudnia 2024 r. aktywowano 12 spośród łącznie 17 ośrodków, które Spółka planuje aktywować do końca 2024 r.

Wstępne dane dotyczące efektywności, bazujące na 12-tygodniowym okresie obserwacji pacjentów, oczekiwane są w Q2 2025.

REMARK: badanie fazy II RVU120 jako monoterapii u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi niższego ryzyka (ang. lower-risk myelodysplastic syndromes; LR-MDS) (NCT06268574).

REMARK to wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II, prowadzone jako tzw. badanie inicjowane przez badacza (ang. investigator-initiated trial, IIT), w ramach sieci EMSCO, a rolę Głównego Badacza Koordynującego (ang. Coordinating Principal

Investigator, CPI) objął prof. Uwe Platzbecker, światowej klasy ekspert w obszarze badań nad LR-MDS.

Badanie REMARK zostało rozpoczęte w oparciu o pozytywne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej, a także mocne przesłanki przedkliniczne i mechanistyczne.

Na patogenezę MDS wpływają zmiany ekspresji genów, które utrudniają dojrzewanie komórek krwiotwórczych. Odkryto, że RVU120 uruchamia programy ekspresji genów erytroidalnych, koordynowane przez STAT5 i GATA1 w nieprawidłowych komórkach macierzystych u pacjentów z MDS. Co ważne, działanie RVU120 nie powoduje istotnej toksyczności w układzie krwiotwórczym. W rezultacie, RVU120 wyłania się jako obiecujący kandydat na lek dla pacjentów z MDS zależnych od transfuzji.

Przewiduje się, że udział w badaniu weźmie ok. 40 pacjentów, którzy będą otrzymywać RVU120 przez co najmniej 8 pełnych cykli (24 tygodnie). Podstawowym celem jest osiągnięcie poprawy hematologicznej w postaci odpowiedzi erytroidalnej (HI-E), a cele drugorzędowe obejmują: uniezależnienie się od transfuzji czerwonych krwinek, poprawę poziomów hemoglobiny oraz jakości życia, a także postęp choroby oraz analizę określonych mutacji genowych.

Podanie dawki pierwszemu pacjentowi nastąpiło 19 września 2024 r., o czym Spółka informowała w raporcie bieżącym 29/2024 z 19 września 2024 r. Według stanu na 11 grudnia 2024 r., do badania włączono 18 pacjentów. Rekrutacja odbywa się w ośrodkach w pięciu krajach: Polsce, Niemczech, Francji, Hiszpanii i Włoszech. Według stanu na 11 grudnia, aktywowano 19 z planowanych 24 ośrodków.

Wstępne dane dotyczące efektywności, bazujące na 16-tygodniowym okresie obserwacji pacjentów, oczekiwane są w Q2 2025.

W dniu 12 grudnia (czwartek) o godz. 10:00 Spółka organizuje konferencję online, której przedmiotem będą postępy kliniczne RVU120. Transmisja: <https://livingmedia.com.pl/live/ryvu/rvu120update>

Podstawa prawna: art. 17 ust. 1 MAR

Osoby reprezentujące Emitenta:

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