

Strategia Ryvu Therapeutics na lata 2020-2022

Streszczenie

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. ("Ryvu Therapeutics" lub "Ryvu") prezentuje akcjonariuszom oraz interesariuszom strategię rozwoju na lata 2020-2022. Koncentrujemy się w niej na kontynuacji wypełniania naszej misji, którą jest odkrywanie i rozwój leków poprawiających życie pacjentów onkologicznych oraz ich rodzin. Według zakładanego planu rozwoju, do końca 2022 roku Ryvu planuje:

- Ukończenie badania klinicznego I fazy wiodącego programu SEL120 w ostrej białaczce szpikowej (AML) oraz zespole mielodysplastycznym (MDS);
- Rozszerzenie rozwoju klinicznego SEL120 poprzez rozpoczęcie nowej I fazy badania klinicznego w wybranych wskazaniach guzów litych;
- Wsparcie rozwoju klinicznego II fazy programu SEL24/MEN1703 rozwijanego przez Menarini w AML;
- Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla projektów antagonisty A2A/A2B i agonisty STING oraz wprowadzenie co najmniej jednego z nich do I fazy badań klinicznych;
- Umocnienie pozycji Spółki w zakresie odkrywania i rozwoju nowych terapii onkologicznych celujących w mechanizmy syntetycznej letalności i regulacji odpowiedzi immunologicznej i dostarczaniu kolejnych kandydatów na leki;
- Podpisywanie umów partneringowych na wybrane programy wczesnej fazy ze spółkami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi, zapewniającymi synergistyczne kompetencje i zasoby dla działalności Spółki, jak również zawarcie co najmniej jednej nowej umowy partneringowej w roku 2020.

1. Ukończenie rozwoju klinicznego I fazy wiodącego programu SEL120 w ostrej białaczce szpikowej (AML) i zespole mielodysplastycznym (MDS). Rozszerzenie potencjału terapeutycznego SEL120 w guzach litych. SEL120 to wysoce selektywny, pierwszy w swojej klasie inhibitor CDK8/CDK19 o szerokim potencjale w wielu wskazaniach, w tym nowotworach krwi i guzach litych. SEL120 jest wiodącym programem klinicznym Ryvu, do którego Spółka posiada prawa własności. W latach 2020-2022 Ryvu planuje kontynuację rozwoju SEL120 w I fazie badań klinicznych w AML/MDS oraz rozszerzenie potencjału terapeutycznego SEL120 w guzach litych, w tym nowotworach piersi. Celem jest osiągnięcie następujących kamieni milowych: końcowe wyniki fazy I SEL120 w AML/MDS w 2021; wejście SEL120 do fazy I badań klinicznych we wskazaniach guzów litych w 2021.

2. Wspieranie partnera Menarini w dalszym rozwoju SEL24/MEN1703 w badaniach klinicznych II fazy prowadzonych w AML. SEL24/MEN1703 to pierwszy w swojej klasie dualny inhibitor kinaz PIM/FLT3, rozwijany we współpracy z partnerem – Menarini. Program uzyskał zgodę FDA na rozpoczęcie II fazy badań klinicznych w ostrej białaczce szpikowej (AML). Finalne dane fazy II dla SEL24/MEN1703 spodziewane są w 2022 r. Daty publikacji będą zależały od decyzji komitetu sterującego projektem Menarini / Ryvu.

3. **Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla antagonisty A2A/A2B i agonisty STING oraz wprowadzenie co najmniej jednego z nich do I fazy badań klinicznych** Ryvu planuje rozpoczęcie rozwoju klinicznego dla przynajmniej jednego z dwóch wysoce obiecujących kandydatów z portfolio projektów wczesnych. W 2020 planowane jest rozpoczęcie badań przygotowujących do wprowadzenia do fazy klinicznej (ang. IND-enabling studies) dla dualnego antagonisty receptorów adenozynowych A2A/A2B oraz małocząsteczkowego agonisty białka STING. Badania powinny doprowadzić do zgłoszeń IND w drugiej połowie 2021 i umożliwić wprowadzenie kandydata na lek z przynajmniej jednego z programów do badań klinicznych I fazy w 2022 r.
4. **Umocnienie pozycji Spółki w zakresie odkrywania i rozwoju nowych terapii onkologicznych celujących w mechanizmy syntetycznej letalności i regulacji odpowiedzi immunologicznej dostarczając kolejnych nowatorskich kandydatów na leki.** W 2022 oraz w następnych latach Ryvu zamierza doprowadzić do zaawansowanego etapu optymalizacji struktury wiodącej lub badań przedklinicznych projekty z wczesnego portfolio, w tym cele biologiczne z zakresu immuno-onkologii (inhibitor HPK1 oraz nowe cele) i syntetycznej letalności (inhibitor SMARCA2 oraz nowe cele). Kandydaci z portfolio wczesnych projektów powinni znacząco wzmocnić potencjał wzrostu firmy i stać się obiecującymi czynnikami napędzającymi wartość Ryvu w przyszłości.
5. **Podpisywanie umów partnerskich na wybrane programy wczesnej fazy ze spółkami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi zapewniającymi synergistyczne kompetencje i zasoby dla działalności Emitenta, jak również zawarcie co najmniej 1 nowej umowy partneringowej w roku 2020.** W naszym rozwoju biznesowym skupimy się na partnerach mogących zapewnić dodatkową ekspertyzę w zakresie guzów litych, doświadczenie w prowadzeniu dużych badań klinicznych – zwłaszcza w terapii skojarzonej oraz rozwoju leków sierocych (ang. orphan drugs). Współpraca zapewni dalsze zasoby finansowe, które pozwolą na sprawny i skuteczny rozwój programów należących do Ryvu w połączeniu z finansowaniem otrzymanym z grantów publicznych oraz rynku kapitałowego. W naszej strategii nawiązywania współprac zakładamy zachowanie po stronie Ryvu coraz większej części czynników ekonomicznych związanych z umową, w tym regionalnych praw do komercjalizacji programów. Ryvu planuje podpisanie przynajmniej jeszcze jednej umowy partneringowej w 2020.

Budżet i finansowanie badań i rozwoju w okresie H2 2020 – 2021. W obecnym całkowitym budżecie na okres H2 2020-2021, Spółka planuje łączne koszty na poziomie ok. 227.4 PLN mln [\$57.7m¹], z czego ok. 33.5 PLN mln [\$8.5m] zostanie przeznaczona na rozwój kliniczny SEL120 w AML/MDS, ok. 34.3 PLN mln [\$8.7m] na rozwój kliniczny SEL120 w guzach litych, ok. 32.3 mln PLN [\$8.2m] na rozwój przedkliniczny antagonisty A2A/A2B oraz agonisty STING, a ok. 75.3 PLN mln [\$19.1m] na rozwój projektów w fazie odkrycia. W okresie H2 2020 – 2021, Spółka planuje wydatki na poziomie ok. 16.6 PLN mln [\$4.2m] na centrum badawczo-rozwojowe Ryvu i nakłady odtworzeniowe oraz ok. 35.5 PLN mln [\$9.0m] na sfinansowanie kosztów ogólnych i administracyjnych.

¹ Kurs dla przeliczeń dolarowych w sekcji „Budżet i finansowanie badań i rozwoju w okresie H2 2020 – 2021” wg. NPB z dnia 15 czerwca 2020; 1\$ = 3.9413 PLN

Zarząd spółki zakłada, że powyższe wydatki inwestycyjne zostaną sfinansowane ze środków własnych, kamieni milowych i przyznanych oraz przyszłych dotacji, a także ze środków pozyskanych w formie nowego podwyższenia kapitału (mniej niż 20% łącznej sumy akcji dopuszczonych do obrotu na rynku głównym Giełdy Papierów Wartościowych w Warszawie, tj. do 2 384 245 akcji, co stanowi 14,93% ogólnej liczby akcji). Zarząd zakłada pozyskanie ok. 150 PLN mln [\$38m] z emisji akcji [zależnie od sytuacji rynkowej].

1. Ryvu – informacje na temat Spółki

Ryvu zostało założone w 2007 roku przez Pawła Przewięźlikowskiego (obecnego prezesa Ryvu Therapeutics S.A.) oraz Bogusława Sieczkowskiego (obecnego prezesa Selvita S.A.). Do września 2019 roku Ryvu funkcjonowało pod nazwą Selvita w hybrydowym modelu złożonym z dwóch niezależnych obszarów biznesowych: segmentu innowacyjnego (własne projekty odkrywania oraz rozwoju leków oraz badań klinicznych) oraz segmentu usługowego (usługi CRO świadczone na rzecz zewnętrznych klientów). Selvita była notowana na rynku głównym Giełdy Papierów Wartościowych w Warszawie od 2014 roku. We wrześniu 2019 roku, w rezultacie podziału segment usługowy (CRO) został wydzielony do odrębnej spółki, a Spółka zmieniła nazwę na „Ryvu Therapeutics” (spółka CRO przyjęła nazwę „Selvita”).

W 2017 roku, po zawarciu z Menarini Group umowy licencyjnej najbardziej zaawansowanego projektu Spółki – SEL24 (będącego wówczas na etapie rozpoczęcia I fazy badań klinicznych), Spółka opublikowała swoją strategię rozwoju na lata 2017-2021, która koncentrowała się na generowaniu wartości dodanej poprzez finansowanie początkowych faz badań klinicznych we własnym zakresie. Głównymi celami strategii 2017-2021 był rozwój kliniczny SEL120, naszego wiodącego projektu, pierwszego w swojej klasie inhibitora CDK8/19 w nowotworach układu krwiotwórczego, a także w guzach litych. SEL120 wszedł do I fazy badań klinicznych w roku 2019. Do ostatnich kluczowych osiągnięć Ryvu należy zaliczyć również: zakończenie fazy I SEL24/MEN1703, istotny rozwój portfolio projektów w fazie odkrycia, w tym projektów A2A oraz STING, a także zakończenie budowy Centrum Rozwoju Leków. Ponadto, możliwości naukowe oraz biznesowe Spółki zostały potwierdzone przez zawarcie umowy współpracy badawczej z Galapagos w 2020 roku oraz dalszy rozwój NodThera, spin-off'u Ryvu, która pozyskała \$55m w czerwcu 2020 roku na dalszy rozwój w obszarze leków chorób zapalnych.

Kontynuując zamierzenia wskazane w strategii opublikowanej w 2017 roku, niniejszy dokument prezentuje zrewidowaną, średniookresową strategię Ryvu oraz cele związane z rozwojem klinicznym oraz planami w obszarze rozwoju leków na lata 2020-2022.

2. Przegląd portfolio projektów i plany rozwojowe na lata 2020-2022

Program/ target name	Indication	Discovery and preclinical	Phase 1	Phase 2	Partners / Collaborators	Anticipated Milestones		
						2020	2021	2022+
SEL24 / MEN1703 PIM / FLT3	AML					✓ Ph. I data • Ph. II initiation	• Ph. II interim data	• Ph. II complete
SEL120 CDK8	AML / MDS					• Ph. I dose escalation • Ph. I preparations	• Initial Ph. Ib data • Final Ph. Ib data • Ph. I top line results	• Ph. II initiation • Interim data • Ph. II initiation • Interim data
A2A / B	Solid tumors					• IND enabling studies	• IND filing	• Ph. I dose escalation
STING	Solid tumors					• IND enabling studies	• IND filing	• Ph. I dose escalation
HPK1	Solid tumors					• Lead optimization	• Non-GLP tox	• IND enabling studies
SMARCA2	Solid tumors					• In vivo PoC	• Lead optimization	• IND enabling studies
WRN	Solid tumors					• Hit ID	• Hit-to-lead	• Lead optimization • IND
MTAP	Solid tumors					• Hit ID	• Hit-to-lead	• Lead optimization • IND

Ryvu Therapeutics to firma biofarmaceutyczna etapu klinicznego, opracowująca nowatorskie terapie małowzrostkowe dla innowacyjnych celów terapeutycznych. Terapie te mają umożliwić przewyższanie ograniczeń obecnych metod leczenia w onkologii. Szeroki zakres projektów Ryvu obejmuje kandydatów o zróżnicowanych mechanizmach działania, w tym programy ukierunkowane na kinazy, syntetyczną letalność oraz immuno-onkologię.

W momencie powstania tego dokumentu, portfolio Ryvu obejmuje projekty na różnych etapach rozwoju: dwie cząsteczki na etapie rozwoju klinicznego, dwie w zaawansowanej fazie odkrycia / rozwoju przedklinicznym oraz kilka programów w fazie odkrycia. Co wartym podkreślenia, wszystkie programy Ryvu zostały odkryte wewnętrznie. Dodatkowo, wszystkie programy na zaawansowanym etapie mają zabezpieczone prawa własności intelektualnej i są chronione wnioskami patentowymi. Projekty kliniczne są pierwszymi w swojej klasie inhibitorami kinaz z nowatorskimi mechanizmami działania, zapewniającymi korzyści w leczeniu wielu nowotworów hematologicznych i litych.

3. Projekty fazy klinicznej

Ryvu Therapeutics rozwija szeroki pipeline projektów ukierunkowanych na cele w onkologii. Portfolio firmy obejmuje dwa pierwsze-w-swojej-klasie projekty na etapie klinicznym - w pełni własny SEL120 w AML/MDS oraz SEL24/MEN1703 w AML, w globalnej współpracy z Menarini. Według Datamonitor Healthcare, AML jest najczęstszym typem ostrej białaczki u dorosłych, diagnozowanym głównie w późnej dorosłości (mediana wieku około 67 lat), częściej u mężczyzn. W 2018 r. na całym świecie odnotowano ok. 158 400 nowych przypadków AML, a liczba ta ma wzrosnąć do około 169 000 w 2027 r. (wg. Danych Datamonitor Healthcare). Według danych Evaluate Pharma, wartość rynku AML wynosi 1,2 mld \$ i może wzrosnąć do ok. 8,0 mld \$ w 2025 r.

Po 40 latach niewielkich postępów, w obszarze leczenia AML nastąpiły ostatnio zmiany wraz z zatwierdzeniem przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration; FDA) 8 nowych leków. Do nowych terapeutyków należą: inhibitory FLT3 - midostauryna i gilteritynib; CPX-351, czyli liposomalna cytarabina i daunorubicyna; gemtuzumab ozogamycyny (GO) - przeciwciało

monoklonalne anty-CD33 sprzężone z kalicheamycyną; inhibitory IDH1/IDH2 - ivosidenib i enasidenib, inhibitor ścieżki sygnałowej hedgehog – glasdegib; oraz inhibitor BCL-2 - venetoclax.

Pomimo dopuszczenia przez FDA nowych leków, nawroty AML są jednak częste, a wskaźniki przeżycia pozostają niskie. Typowa korzyść z nowo zatwierdzonych terapii w zakresie całkowitego przeżycia wynosi kilka miesięcy, a wiele z nich wymaga kombinacji z chemioterapią, skutkującą znaczną toksycznością. Zwiększenie efektywności leczenia u młodszych pacjentów z AML/MDS, jak również u pacjentów w podeszłym wieku i niezdolnych do leczenia standardowymi terapiami (ang. Standard of Care; SoC), wciąż pozostają niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Spodziewanym jest, że terapie celowane i immunoterapie zdominują rynek, stąd Ryvu rozpoznało duży potencjał ukierunkowania na najbardziej opornych pacjentów z AML/MDS za pomocą inhibitorów CDK8/19. W momencie powstania tego dokumentu, SEL120 jest jedynym inhibitorem CDK8/19 aktywnie rozwijanym w klinice.

3.1. SEL120 – wiodący program, pierwszy w klasie inhibitor CDK8/19

Obszar terapeutyczny. Najważniejszym, w pełni własnym programem Ryvu w badaniach klinicznych jest SEL120, pierwszy w swojej klasie, podawany doustnie małą cząsteczkowy, selektywny inhibitor CDK8/19, którego mechanizm działania powiązany jest z deregulacją transkrypcji występującą w komórkach nowotworowych. Wysoka skuteczność *in vitro* oraz *in vivo*, zidentyfikowane markery stratyfikacji, jak również dobrze poznany mechanizm działania, wskazują na potencjał SEL120 dla spersonalizowanego podejścia w leczeniu nowotworów hematologicznych, w tym AML/MDS. SEL120 wykazał również duży potencjał w innych nowotworach krwiotwórczych, limfoidalnych i guzach litych, jako monoterapia lub w połączeniu ze standardem leczenia (ang. Standard of Care; SoC) lub nowymi terapeutykami, co pokazano w badaniach przedklinicznych. Stanowi to potencjalny dodatkowy kreator wartości dla projektu. Badania przedkliniczne wykazały kluczową rolę CDK8 w regulacji ekspresji genów onkogennych, istotnych w biologii choroby wielu nowotworów.

Naukowe uzasadnienie, wyniki przedkliniczne i walidacja. Hamowanie regulatorów epigenetycznych i transkrypcyjnych stało się obiecującą strategią w AML/MDS. Opublikowane wyniki wykazały, że CDK8 i CDK19 są celami w leczeniu AML/MDS, powiązanymi z deregulacją transkrypcji obecną w wielu typach nowotworów i zidentyfikowaną jako jedna z cech charakterystycznych raka. Ryvu SEL120 jest selektywnym, nowym, drobnocząsteczkowym inhibitorem CDK8/19 w leczeniu AML/MDS, do podawania doustnego w warunkach ambulatoryjnych.

SEL120 jest szczególnie skuteczny w niezróżnicowanych komórkach rakowych AML/MDS STAT5-dodatnich o cechach komórek macierzystych. Co ważne, skuteczność SEL120 w AML/MDS została potwierdzona w modelach o wysokim potencjale translacyjnym, w tym aktywności wykazanej *in vitro* na pierwotnych komórkach AML oraz *in vivo* w heteroprzeszczepach pochodzących od pacjentów. Pierwotne komórki CD34+ AML/MDS traktowane SEL120 wykazały zmniejszoną żywotność oraz indukcję apoptotycznej śmierci komórek. Ponadto, podawanie inhibitora SEL120 myszom z ortotopowym heteroprzeszczepem komórek pochodzących od pacjentów z AML zmniejszało rozwój nowotworu do

poziomu niewykrywalnego metoda cytometrii przepływową, prowadząc do eliminacji komórek rakowych. Skuteczność obserwowana była przy dobrze tolerowanych dawkach i prowadziła do regeneracji komórek szpiku kostnego. Badania z wykorzystaniem linii komórkowych AML/MDS i komórek pierwotnych pochodzących od pacjentów z AML/MDS wykazały silną aktywność proapoptotyczną SEL120. Ryvu wykazało, że kombinacja SEL120 z venetoclax'em jest synergistyczne *in vitro* i prowadzi do całkowitej regresji guza *in vivo*.

Przewaga konkurencyjna. SEL120 ma wysoki potencjał cząsteczki pierwszej w swojej klasie z unikalnym i zróżnicowanym mechanizmem działania. Przewaga konkurencyjna obejmuje podanie doustne, celowanie w białaczkowe komórki macierzyste odpowiedzialne za oporność, promowanie śmierci komórek rakowych (różnicowa cytotoksyczność w STAT5+ AML/MDS) i potencjalnie bezpieczniejsze opcje leczenia (wybiórcze ukierunkowanie na komórki białaczkowe oszczędzające normalne komórki krwi).

Przyznanie oznaczenia leku sierocznego (ang. orphan drug designation) przez FDA. W marcu 2020 FDA zaakceptowała wniosek o oznaczenie SEL120 jako sierocznego produktu leczniczego. Nadanie statusu leku sierocznego pozwala ubiegać się o dodatkowe korzyści konkurencyjne w postaci wyłączności rynkowej wydłużonej do 7 lat po zatwierdzeniu leku, a także daje potencjał na wykorzystanie innej pomocy rozwojowej oraz finansowej.

Nadchodzące kamienie milowe i value inflection points w AML/MDS. Trwająca faza kliniczne 1b to pierwsze badanie przeprowadzane z udziałem ludzi, którego głównym celem jest oznaczenie dawki rekomendowanej SEL120 do dalszych badań klinicznych. W badaniu obecnie biorą udział chorzy na AML (z chorobą wtórną/oporną) lub HR-MDS kierowani do badania w 6 ośrodkach w USA. Wstępne cząstkowe wyniki planowane są na pierwszą połowę 2021, a końcowe na drugą połowę 2021. Ryvu planuje aktywację dodatkowych ośrodków klinicznych – dwóch w Polsce i jednego w innym kraju europejskim na przełomie 2020/2021 r.

Współpraca z Leukemia and Lymphoma Society. Projekt SEL120 od 2017 roku jest wspierany finansowo i merytorycznie przez fundację „Leukemia and Lymphoma Society” (LLS) w ramach programu „Therapy Acceleration Program” (TAP). Za osiągnięte w trakcie rozwoju przedklinicznego i klinicznego kamienie milowe LLS wypłaciła do tej pory \$1,75m, w tym ostatnia płatność we wrześniu 2019, związana z podaniem SEL120 pierwszemu pacjentowi w badaniu. Całkowita wysokość wsparcia w ramach TAP może sięgnąć \$3,25m.

Dalsza strategia kliniczna w AML/MSD oraz guzach litych. Strategia kliniczna bazuje na wykorzystaniu potencjału SEL120 w wielu wskazaniach. Obecnie, najszybsza ścieżka wejścia SEL120 rynek koncentruje się na AML i MDS. Dane literaturowe dotyczące roli CDK8/19 w raku, jak również wyniki własnych badań translacyjnych Ryvu, stanowią mocne uzasadnienie dla dalszego rozwoju klinicznego SEL120 w innych nowotworach hematologicznych, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), mielofibrozy z mutacjami w genie JAK2 (MPN), a także w guzach litych, w tym raku piersi, raku jelita grubego i innych typach nowotworów.

Ryvu planuje rozwinąć dalszą strategię kliniczną dla SEL120 w badaniach fazy II w AML/MDS w monoterapii oraz w połączeniu z chemioterapią i terapiami celowanymi.

CDK8/19 jako cele terapeutyczne w raku piersi. Potrójnie ujemny rak piersi stanowi około 14% przypadków raka piersi. Według Datamonitor Healthcare, rak piersi jest drugim najczęstszym nowotworem, jak również piątą przyczyną zgonów związanych z rakiem na świecie. W 2018 r. odnotowano 2,1 miliona nowych przypadków oraz 8,6 miliona przypadków w skali pięcioletniej. Datamonitor Healthcare przewiduje wzrost pierwszego z parametrów do 2,3 miliona, a drugiego do 9,3 miliona do 2027 r.

CDK8 i CDK19 to nowe cele molekularne w leczeniu raka piersi. Dotychczasowe wyniki potwierdzają efektywność przeciwnowotworową SEL120, szczególnie w przypadku komórek nowotworowych, w których nie stwierdza się ekspresji receptorów estrogenów i receptora progesteronu. Wśród komórek wrażliwych na SEL120 są również potrójnie ujemne nowotwory piersi (TNBC), które są dodatkowo negatywne na obecność receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER2. TNBC uważany jest za bardziej agresywny oraz o mniej korzystnych rokowaniach niż pozostałe typy nowotworów piersi. Wysoką efektywność monoterapii SEL120 potwierdzono w mysich modelach heteroprzeszczepów, wykazując zahamowanie wzrostu guza porównywalnie do cisplatyny przy jednoczesnej korzystniejszej tolerancji.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe opcje, Ryvu będzie kontynuować strategiczną ekspansję w zakresie rozwoju SEL120 w AML / MDS i badać nowe możliwości w guzach litych, w tym potrójnie ujemnym raku piersi, a także w innych potencjalnych wskazaniach guzów litych. **Ryvu zamierza wprowadzić SEL120 do fazy I w guzach litych w 2021 r.**

3.2. SEL24 / MEN1703 – pierwszy w swojej klasie dualny inhibitor PIM/FLT3

MEN1703/SEL24 to pierwszy w swojej klasie dualny inhibitor PIM/FLT3, będący obecnie w 2giej fazie badań klinicznych w ostrej białaczce szpikowej (AML). Cząsteczka SEL24 została odkryta w Ryvu Therapeutics (w czasie odkrycia funkcjonującej pod nazwą handlową „Selvita”). Firma rozpoczęła badania kliniczne leku w 2017 i w tym samym roku podpisała umowę partneringową na SEL24 z włoską firmą Menarini, notowaną na liście TOP40 Global Pharma Company. Umowa licencyjna zawierała \$5m płatności z góry, \$100m w płatnościach za kamienie milowe oraz dwucyfrowe tantiemy. Obecnie sponsorem badania klinicznego SEL24/MEN1703 jest grupa Menarini, która odpowiedzialna jest za rozwój kliniczny oraz finansuje badania translacyjne prowadzone w Ryvu.

Obszar terapeutyczny. SEL24/MEN1703 to zróżnicowana w stosunku do konkurencji, selektywny, małowązrostowy, pierwszy w swojej klasie, dualny inhibitor PIM/FLT3. Kinazy PIM i FLT3 to enzymy zaangażowane w transformację nowotworową komórek hematopoetycznych.

Rozwój kliniczny. Menarini z sukcesem zakończyło pierwszą część (faza I) trwającego badania fazy I/II SEL24/MEN1703, tj. eskalację dawki. Z tego tytułu Ryvu otrzymało płatność w wysokości €1.75m. Została ustalona rekomendowana dawka dla fazy II. Po zgodzie FDA otrzymanej w marcu 2020, rozpoczęto przygotowania do II fazy, w której badana będzie terapeutyczna skuteczność przeciwbiałaczkowa

SEL24/MEN1703. Jest to potencjalnie kluczowy, krótkoterminowy katalizator rozwoju dla Ryvu. Firma spodziewa się wstępnych wyników fazy II w 2021, ale wpływ trwającej pandemii COVID-19 jest obecnie trudny do oszacowania. Menarini raportowało plany rozszerzenia badania klinicznego do większej liczby ośrodków w USA i Europie, a Spółka oczekuje kolejnych informacji dotyczących postępu badań klinicznych SEL24/MEN1703.

Nadchodzące kamienie milowe. rozpoczęcie rekrutacji pacjentów w fazie II badań klinicznych w 2020 r. oraz wstępne dane z badania w 2021r. oraz zakończenie badań w 2022. Daty publikacji wyników badań będą zależały od decyzji komitetu sterującego projektu Menarini / Ryvu.

Podsumowanie wyników fazy I (na podstawie streszczenia z konferencji EHA z 14 maja 2020 r.). SEL24/MEN1703 wykazał skuteczność w monoterapii u pacjentów z nawrotem/opornych na leczenie, wcześniej poddanych kilku liniom leczenia o statusie FLT3 WT. Na dzień 11 lutego 2020 r. (data graniczna) n = 25 pacjentów było leczonych w kohortach podzielonych na 6 poziomów dawek (25, 50, 75, 100, 125, 150 mg). Obiektywne odpowiedzi na leczenie (ORR) obserwowano u 2 pacjentów: jedna całkowita remisja (CR) w dawce 75 mg przy piątym cyklu leczenia u 81-letniego pacjenta z AML z mutacjami DNMT3A/IDH2, u którego choroba postępowała po terapii enasidenibem; jedna całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) przy dawce 125 mg w 5 cyklu u 75-letniego pacjenta z wcześniejszym zespołem mielodysplastycznym i AML i mutacjami ASXL1/EZH2, u którego zaobserwowano nawrót choroby po standardowej chemioterapii. SEL24 / MEN1703 wykazał dopuszczalny profil bezpieczeństwa, a rekomendowana dawka dla fazy II została ustalona na poziomie 125 mg.

4. Projekty w fazach rozwoju przedklinicznego i odkrycia

Ryvu skupia się na dwóch uzupełniających się strategiach terapeutycznych: syntetycznej letalności i immuno-onkologii. Firma w ostatnich latach zbudowała zaplecze naukowo-badawcze w immuno-onkologii, dzięki czemu może rozwijać nowe projekty celujące w układ odpornościowy pacjenta. Projekty w obszarze syntetycznej letalności wspierane są przez unikalne, opracowane przez naukowców Ryvu narzędzie bioinformatyczne pozwalające na odkrywanie nowych celów molekularnych w tym obszarze. Najbardziej zaawansowany projekt w tym obszarze skupiony jest na inhibitorach SMARCA2.

Immuno-onkologia

W ciągu ostatnich trzech lat Ryvu dostarczyło dwa zróżnicowane w stosunku do konkurencji projekty w obszarze immuno-onkologii, które wejdą do rozwoju przedklinicznego w roku 2020: dualny antagonist A2A/A2B, działający w przy wysokich stężeniach adenozyiny oraz bezpośredni agonista STING o systemowej ogólnoustrojowej drodze podania. Portfolio zawiera też projekt rozwijający inhibitory HPK1, będący w momencie powstania tego dokumentu w fazie optymalizacji struktury wiodącej.

4.1. Dualny antagonist receptorów adenozynowych A2A/A2B

Obszar terapeutyczny. Celem projektów w tym obszarze jest odkrycie i rozwój innowacyjnych immunoterapii nowotworów, które pokonują ograniczenia obecnych terapii. Podejście Ryvu oferuje zróżnicowane opcje leczenia dla pacjentów z agresywnymi, opornymi guzami. Ryvu dokonał selekcji kandydata przedklinicznego - podwójnego antagonisty receptorów A2A oraz A2B, który odwraca immunosupresyjne działanie wysokiego stężenia adenozyiny, co jest cechą charakterystyczną wielu nowotworów opornych na leczenie.

Badania przedkliniczne. W Ryvu wykazano, że jednoczesne hamowanie receptorów A2A i A2B przez małowcząsteczkowych antagonistów przywraca funkcje kilku podtypów komórek odpornościowych zahamowanych przez adenozyinę, co pozwala na eliminację charakterystycznej dla nowotworów immunosupresji i aktywację odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. W momencie powstania tego dokumentu trwają badania toksykologiczne non-GLP w celu potwierdzenia bezpieczeństwa. Zakończenie badań u gryzoni i wyższych gatunków planowane jest w Q3 2020 r. W H2 2020 Ryvu planuje zainicjować badania z pakietu IND, które są wymagane do decyzji organów regulatorowych dopuszczających kandydata na lek do badań klinicznych.

Przewaga konkurencyjna. Antagonista A2A/A2B Ryvu (RVU330) posiada potencjał leku najlepszego w swojej klasie. Główną przewagą konkurencyjną antagonistów A2A/A2B rozwijanych w Ryvu jest ich podwójny mechanizm działania: równoczesne zahamowanie receptorów A2A/A2B przez małowcząsteczkowych antagonistów przywraca równocześnie funkcję kilku podtypów komórek układu odpornościowego, wzmacniając efekt aktywacji układu immunologicznego w testach *in vitro*. Efekty immunoaktywacji obserwowane są *in vitro* w niskich, nanomolowych stężeniach antagonistów, także w obecności wysokich stężeń adenozyiny, charakterystycznych dla opornych nowotworów. W serii funkcjonalnych testów *in vitro* w pierwotnych komórkach odpornościowych, RVU330 przywraca uwalnianie kilku prozapalnych mediatorów, które są zahamowane przez nadmierny poziom adenozyiny. Wysoka aktywność RVU330 przejawia się również potwierdzoną skutecznością jako monoterapii w mysim modelu syngenicznym.

Orientacyjny harmonogram. Trwają badania toksykologiczne w standardzie non-GLP. Planowane rozpoczęcie badań IND-enabling w drugiej połowie 2020 r.; Zgłoszenie IND w drugiej połowie 2021 r.

4.2. Małowcząsteczkowy agonista białka STING o ogólnoustrojowej drodze podania

Obszar terapeutyczny. Małowcząsteczkowy, bezpośredni agonista białka STING o właściwościach stymulujących układ odpornościowy do samodzielnego zwalczania nowotworu. Ryvu opracowało agonistów STING silnie aktywujących *in vitro* ludzkie i mysie komórki układu odpornościowego prezentujące antygen (komórki dendrytyczne i makrofagi). Seria wiodąca utrzymuje wysoką aktywność w próbkach krwi od ludzkich dawców niezależnie od wariantu mutacji białka STING, co może pozwolić na rozwój terapii odpowiedniej dla szerokiej populacji pacjentów. Ryvu udowodniło, że rozwijani

agoniści STING podawani ogólnoustrojowo (dożylnie, podskórnie) efektywnie hamują wzrost guza i prowadzą do jego całkowitej regresji w mysim modelu raka jelita grubego.

Przewaga konkurencyjna. Potencjał na najlepszy związek w swojej klasie (ang. best-in-class). Terapia oparta jest na unikalnym, małocząsteczkowym, bezpośrednim agoniście białka STING z potwierdzonymi właściwościami immunostymulującymi *in vitro*, porównywalnymi lub silniejszymi od znanych cząsteczek konkurencji. Warto nadmienić, że wysoki potencjał związków Ryvu został potwierdzony względem wszystkich ludzkich wariantów białka STING, co potencjalnie pozwala na aktywność w szerokiej populacji pacjentów. Co więcej, związki mogą być podawane lokalnie i ogólnoustrojowo, co pozwala na działanie przeciwnowotworowe niezależnie od stanu zaawansowania choroby z przerzutami oraz właściwy dobór protokołu klinicznego. Agoniści STING Ryvu posiadają unikatowy, nieoparty na nukleotydach ani strukturach makrocyclicznych chemotyp, utrzymujący odpowiednie grupy funkcyjne do wykorzystania w technologii koniugacji lek-przeciwcało, pozwalającej na dostarczenie leku do konkretnego obszaru w organizmie.

Orientacyjny harmonogram. Selekcja kandydata przedklinicznego 2H 2020. Zgłoszenie IND w H2 2021.

4.3. Selektywny inhibitor HPK1

Obszar terapeutyczny. HPK1 (MAP4K1) jest jednym z głównych białek zaangażowanych w kaskadę sygnałową zależną od aktywacji TCR. Zahamowanie aktywności kinazowej HPK1 stymuluje komórki dendrytyczne do prezentacji antygenów, a limfocyty T do dojrzewania i zwiększonej proliferacji prowadząc do silnej odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Przewaga konkurencyjna. Inhibitory HPK1 mają potencjał związków najlepszych w swojej klasie (ang. best-in-class). Substancje opracowane przez Ryvu hamują aktywność kinazową w niskonanomolowych zakresach stężeń oraz posiadają satysfakcjonującą selektywność wobec innych kinaz z rodziny MAP4K i korzystne parametry fizykochemiczne. Bezpośrednio aktywują limfocyty T *in vitro* oraz posiadają zdolność przeciwdziałania immunosupresji ludzkich jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMK) i limfocytów T przywracając im właściwości do wydzielania cytokin prozapalnych. Dodatkowo, inhibitor HPK1 Ryvu posiada potwierdzoną aktywność przeciwnowotworową w mysim modelu nowotworu jelita grubego w kombinacji z inhibitorem punktu kontrolnego (przeciwciałem skierowanym przeciwko mPD-1).

Orientacyjny harmonogram. Obecnie trwa optymalizacja związku wiodącego. H2 2020 – zoptymalizowany związek wiodący z opracowaną strategią terapii skojarzonej z innymi terapeutykami. H1 2021 rozpoczęcie badań toksykologicznych w standardzie non-GLP. Zgłoszenie IND 2022.

Syntetyczna letalność

W onkologii nadal istnieje niezaspokojona potrzeba opracowania nowych, skutecznych terapii selektywnie celujących w zdefiniowane typy nowotworów. Syntetyczna letalność (ang. synthetic lethality) jest jedną z najbardziej innowacyjnych strategii celowania w komórki rakowe o zdefiniowanym podłożu

genetycznym. SMARCA2 i SMARCA4 to dwie podjednostki katalityczne o aktywności helikazowej/ATPazowej należące do kompleksu białkowego remodelującego chromatynę SWI/SNF, który reguluje proces wyciszania i aktywacji genów związanych z nowotworami. W portfolio projektów Ryvu, oprócz inhibitorów SMARCA2, znajdują się także inne, innowacyjne programy z zakresu syntetycznej letalności, takie jak inhibitory WRN, nowe podejścia celujące w guzy z delecją MTAP oraz inne nieujawnione, nowe cele molekularne.

4.4. Selektynywny degrader SMARCA2

Obszar terapeutyczny. Projekt skupia się na opornych guzach litych o zdefiniowanym profilu genetycznym. Ryvu opracowało dwa unikatowe podejścia: innowacyjne, pierwsze w swojej klasie, allosteryczne inhibitory aktywności ATPazowej SMARCA2 i związki degradujące białko wykorzystujące technologię PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera). W lutym 2020 Ryvu otrzymało dofinansowanie grantowe obejmujące odkrywanie i rozwój inhibitorów SMARCA2 oraz innych innowacyjnych programów z obszaru syntetycznej letalności do etapu I fazy badań klinicznych.

Przewaga konkurencyjna. Pierwsze w swojej klasie, unikalne allosteryczne inhibitory aktywności ATPazowej SMARCA2 i degradery białka SMARCA2 wykazujące różnicującą aktywność w komórkach nowotworowych z mutacją SMARCA4, potwierdzając fenotyp syntetycznej letalności *in vitro*. Selektynna degradacja SMARCA2 prowadzi do indukcji ścieżek apoptotycznych i w konsekwencji do celowanej śmierci komórkowej w nowotworowych z mutacją SMARCA4.

Orientacyjny harmonogram. Trwa optymalizacja od hitu do związku wiodącego. 2022 i dalsze lata – badania toksykologiczne w standardzie non-GLP oraz IND.

6. Podsumowanie planowanych kosztów w okresie H2 2020 – 2021 oraz źródeł finansowania

Strategia Ryvu Therapeutics		Koszty H2 2020 - 2021 [mln PLN]		Źródła finansowania H2 2020 - 2021 [mln PLN]			
Kategoria		Koszty łącznie [mln PLN]	Alokacja kosztów [%]	Granty i kamienie miłowe [mln PLN]	Gotówka [mln PLN]	Emisja [mln PLN]	Alokacja środków z emisji [%]
SEL120	SEL120 - AML/MDS	33,5	15%	5,9	15,8	11,8	9%
	SEL120 – guzy lite	34,3	15%	0	0	34,3	27%
Programy fazy przedklinicznej	A2A/A2B oraz STING	32,3	14%	5,1	2,4	24,8	20%
Programy fazy odkrycia	Syntetyczna letalność oraz immuno-onkologia	75,3	33%	38,2	9,5	27,6	22%
Ogólne i administracja		35,5	16%	0,0	8,3	27,2	22%
Centrum Odkrywania Leków Ryvu		16,6	7%	4,7	11,8	0,0	0%
ŁĄCZNIE		227,4	100%	54,0	47,7	125,7	100%

Budżet Spółki na okres H2 2020-2021 zakłada łączne koszty w wysokości około 227,4 PLN mln [\$57,7m²], z czego:

- Około 33,5 mln PLN [\$8,5m] zostanie przeznaczony na rozwój SEL120 w AML/MDS, w tym zakończenie fazy I badania obejmującej eskalację dawki (ang, dose escalation) wraz z poszerzeniem oceny bezpieczeństwa (ang, safety expansion), a także monitoring przeżywalności pacjentów (ang, survival follow-up),
- Około 34,3 mln PLN [\$8,7m] zostanie przeznaczony na rozwój SEL120 w obszarze guzów litych, obejmujący przeprowadzenie badania fazy I (eskalacja dawki; ang, dose escalation), jak również monitoring przeżywalności pacjentów (ang, survival follow-up),
- Około 32,3 mln PLN [\$8,2m] zostanie przeznaczony na rozwój projektów przedklinicznych, obejmujący przeprowadzenie kompletu badań dopuszczających oraz złożenie wniosków IND (ang, Investigational New Drug) umożliwiających rozpoczęcie badania klinicznego dla dwóch programów obszaru immuno-onkologii: antagonisty A2A/A2B oraz agonisty STING,

² Kurs dla przeliczeń dolarowych w sekcji „Podsumowanie planowanych kosztów w okresie H2 2020 – 2021 oraz źródeł finansowania” wg. NPB z dnia 15 czerwca 2020; 1\$ = 3.9413 PLN

- Około 75,3 mln PLN [\$19,1m] zostanie przeznaczone na rozwój programów fazy odkrycia w obszarach syntetycznej letalności oraz immuno-onkologii,
- Około 16,6 mln PLN [\$4,2m] zostanie przeznaczone na infrastrukturę Centrum Odkrywania Leków Ryvu oraz nakłady odtworzeniowe z nim związane;
- Około 35,5 mln PLN [\$9,0m] zostanie przeznaczone na pokrycie kosztów ogólnych i administracyjnych,

Zarząd Ryvu zakłada, że powyższe nakłady zostaną sfinansowane z posiadanych środków własnych (ok. 47,7 PLN mln [\$12,1m] na dzień 5 czerwca 2020 r.), dotacji z grantów oraz wpływów z osiągniętych kamieni milowych (ok. 54,0 PLN mln [\$13,7m]), jak również środków pozyskanych w ramach podwyższenia kapitału zakładowego Spółki (emisja mniej niż 20% łącznej sumy akcji dopuszczonych do obrotu na Giełdzie Papierów Wartościowych w Warszawie, tj. do 2 384 245 akcji, co stanowi 14,93% ogólnej liczby akcji). Zarząd Spółki oczekuje, że w wyniku emisji akcji pozyska około 150 PLN mln [\$38m].

Biorąc pod uwagę obecne plany, Zarząd Spółki zakłada, że jej pozycja gotówkowa, a także środki pochodzące z finansowania grantowego oraz przewidywanych wpływów z osiągniętych kamieni milowych, jak również środki pochodzące z emisji akcji, będą wystarczające do finansowania działalności operacyjnej oraz niezbędnych nakładów inwestycyjnych do H1 2022.

6. Wpływ COVID-19 na działalność Spółki

Analizując wpływ COVID-19 na działalność Ryvu, Spółka pragnie podkreślić, iż priorytetem dla niej pozostaje zapewnienie bezpieczeństwa i zdrowia pacjentom, współpracownikom i pracownikom poprzez wprowadzenie dodatkowych procedur i środków bezpieczeństwa, jak również procedur zapewniających ciągłość realizacji projektów Spółki podczas pandemii. Ryvu wskazuje na znaczny poziom niepewności dotyczący rozwoju sytuacji epidemicznej w perspektywie średniookresowej, jednocześnie podkreślając, że są solidne podstawy ku temu, by oczekiwać osiągnięcia planowanych celów biznesowych przez Spółkę pomimo niekorzystnego wpływu pandemii.

Badania kliniczne prowadzone w lokalizacjach dotkniętych przez COVID-19, takich jak USA, zostały i mogą w przyszłości zostać dotknięte skutkami pandemii w postaci między innymi: spowolnionej lub zawieszonej rekrutacji pacjentów, trudności w monitorowaniu pacjentów, opóźnień w posiedzeniach komitetów monitorujących bezpieczeństwo danych (ang. Data Review Committees; DRCs) itp. Badania kliniczne zapewniają pacjentom cierpiącym na schorzenia zagrażające życiu (takie jak AML/MDS) dostęp do potencjalnie nowych opcji terapeutycznych – polityki mające na celu zarządzanie ryzykiem w stosunku do korzyści płynących z udziału w badaniu, jak również szczegółowe działania w tym zakresie definiowane są w głównej mierze indywidualnie poprzez poszczególne ośrodki badawcze. W pierwszym i drugim kwartale 2020 r. pandemia miała również wpływ na postęp badań klinicznych Spółki, w związku z faktem iż prowadzone są one w centrach badawczych zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych. W okresie tym napotkano przejściowe problemy, takie jak zawieszenie lub spowolnienie rekrutacji nowych pacjentów do udziału w badaniu SEL120, a także ograniczenia dostępu do szpitali dla monitorów badań klinicznych. Opóźnienia wynikające z powyższego wynoszą około 3 miesiące, co z kolei powoduje

przesunięcie planowanych wstępnych wyników badania z IV. kwartału 2020 r., na I. połowę 2021 r. Ryvu postępuje zgodnie z wytycznymi dostarczonymi przez FDA i dostosowuje swoje działania do obecnej sytuacji w USA.

Pandemia miała ograniczony wpływ na działalność operacyjną laboratoriów badawczych Spółki, obejmując wdrożenie dodatkowych środków bezpieczeństwa pracy, oraz przejściowe zawieszenie prac w laboratoriach w okresie od 30 marca do 9 kwietnia 2020r. podczas lokalnego szczytu epidemii w Krakowie. Od 12 kwietnia 2020r. laboratoria Ryvu działają bez większych ograniczeń.

W związku ze stopniowym „odmrażaniem” gospodarki rozpoczętym przez polski rząd i władze publiczne w maju/czerwcu 2020 r., Ryvu oczekuje dalszej poprawy i stabilizacji sytuacji w najbliższej przyszłości. Zarząd Spółki na bieżąco monitoruje i analizuje wydarzenia w tym zakresie. Ewentualne nowe okoliczności, mogące mieć znaczący wpływ na wyniki finansowe i pozycję biznesową Spółki, będą niezwłocznie komunikowane w postaci indywidualnych raportów bieżących.

Kraków, 15 czerwca 2020

Niniejszy dokument nie stanowi oferty publicznej w rozumieniu Rozporządzenia (UE) 2017/1129 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 14 czerwca 2017 r. w sprawie prospektu, który ma być publikowany w związku z ofertą publiczną papierów wartościowych lub dopuszczeniem ich do obrotu na rynku regulowanym oraz uchylenia dyrektywy 2003/71/WE ani jakiegokolwiek innego zaproszenia do nabycia papierów wartościowych Spółki, jak również zachęty do składania ofert dotyczących nabycia lub subskrypcji papierów wartościowych Spółki.

Niniejszy dokument nie stanowi informacji o papierach wartościowych Spółki i warunkach ich nabycia bądź oferty wystarczających aby stanowić podstawę decyzji w zakresie ich kupna bądź nabycia. W szczególności, dokument nie stanowi oferty sprzedaży papierów wartościowych w Stanach Zjednoczonych Ameryki, a papiery wartościowe objęte niniejszym dokumentem nie mogą być oferowane bądź sprzedawane w Stanach Zjednoczonych Ameryki z wyjątkiem zwolnienia z obowiązku rejestracji zgodnie z Amerykańską Ustawą o Papierach Wartościowych w oparciu o dostępne zwolnienie z obowiązku rejestracyjnego na podstawie Amerykańskiej Ustawy o Papierach Wartościowych oraz z uwzględnieniem stanowych regulacji dotyczących papierów wartościowych.

Stwierdzenia dotyczące przyszłości zamieszczone w niniejszym dokumencie, takie jak te dotyczące przychodów Spółki, wyników prac rozwojowych, bazują na pewnych założeniach, oczekiwaniach oraz projekcjach, które nie są pewne i mogą ulegać zmianom w wyniku wystąpienia czynników zewnętrznych bądź wewnętrznych i nie powinny być traktowane jako wiążące prognozy. Zarówno Spółka jak i osoby działające na jej rzecz, w szczególności członkowie Zarządu Spółki, doradcy Spółki oraz inne osoby, nie gwarantują że przyszłe oczekiwania zostaną wypełnione, a w szczególności nie gwarantują wystąpienia przyszłych rezultatów bądź zdarzeń, jak również nie gwarantują, że przyszłe rezultaty bądź zdarzenia nie będą odbiegać znacząco od tych wskazanych w stwierdzeniach dotyczących przyszłości.

Informacje zamieszczone w niniejszym dokumencie mogą podlegać zmianom. Ani Spółka ani inne osoby nie są obowiązane do aktualizacji niniejszego dokumentu.