



4DMT presenta datos provisionales positivos del ensayo clínico PRISM de fase 1/2 de 4D-150 intravítreo en pacientes con DMRE húmeda en ARVO 2023

27 de abril de 2023 11:01 a.m. EDT

- El 4D-150 intravítreo fue bien tolerado sin inflamación en 14 de 15 pacientes y solo trazas de células mixtas en un solo punto de tiempo en un paciente; no se informaron toxicidades limitantes de la dosis, eventos adversos graves (EAS) relacionados con el tratamiento ni hipotonía en las tres cohortes de dosis con seguimiento de 24 – 64 semanas
- Respuesta a la dosis demostrada a favor de la dosis alta de 3E10 vg/ojo, incluyendo una mayor reducción en las inyecciones anti-VEGF suplementarias y una reducción del espesor medio del subcampo central (CST)
- El 80 % de los pacientes en la cohorte de dosis alta de 3E10 vg/ojo no requirió inyecciones anti-VEGF suplementarias durante las 36 semanas posteriores a una dosis intravítrea única de 4D-150
- Mejoría clínicamente significativa en el CST medio de -92 μm a las 36 semanas, y mejor agudeza visual corregida estable (BCVA), después de una dosis intravítrea única de 3E10 vg/ojo de 4D-150
- Etapa de expansión de dosis de fase 2 del ensayo PRISM (n = 50 pacientes) más del 50 % inscritos; se espera completar la inscripción en el tercer trimestre de este año
- La compañía presentará una transmisión web en vivo hoy a las

8:00 a.m., hora del Este, con el especialista en retina Arshad Khanani, M.D., M.A., FASRS

EMERYVILLE, California, 27 de abril de 2023 (GLOBE NEWSWIRE) -- 4D Molecular Therapeutics (Nasdaq: FDMT, 4DMT o la Compañía), una compañía bioterapéutica en etapa clínica que aprovecha el poder de la evolución dirigida para medicamentos genéticos específicos, anunció hoy resultados de datos clínicos provisionales positivos de la etapa de exploración de dosis de fase 1 (tres dosis, n= 15) del ensayo clínico PRISM de fase 1/2 4D-150 para la degeneración macular húmeda relacionada con la edad (DMAE húmeda). 4D-150, un nuevo medicamento genético que utiliza el vector R100 evolucionado y personalizado de 4DMT para la administración intravítrea a la retina, fue bien tolerado en todas las dosis. Todas las dosis demostraron actividad clínica, incluyendo una reducción en la carga de inyección de anti-VEGF, edema y espesor retiniano estable o mejorado, y agudeza visual estable. Se demostró una respuesta a la dosis en favor de la dosis alta 3E10 vg/ojo. Los datos provisionales del estudio se presentarán hoy en una presentación oral titulada "Interim results for the Phase 1/2 PRISM Trial evaluating 4D-150, a doble-transgene intravitreal genetic medicine in individuals with neovascular (wet) age-related macular degeneration" [Resultados provisionales del ensayo PRISM de fase 1/2 que evalúa 4D-150, un medicamento genético intravítreo de transgén doble en personas con degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad], en la reunión anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO) de 2023 en Nueva Orleans, LA a las 11:30 a.m. tiempo del Este.

"4D-150 es el primer medicamento genético para la retina que está

diseñado para inhibir las cuatro moléculas relacionadas con el VEGF que provocan la enfermedad DMRE húmeda”, dijo Robert Kim, M.D., director médico. “Estamos impresionados por la actividad clínica informada hoy, especialmente en la cohorte de dosis alta donde el 80 % de los pacientes no requirió inyecciones de anti-VEGF durante 36 semanas. Continuamos trabajando incansablemente para inscribir la fase de expansión de dosis de la fase 2 del ensayo PRISM en un esfuerzo por hacer avanzar esta terapia potencialmente transformadora a la última fase de desarrollo lo antes posible”.

Arshad M. Khanani, M.D., M.A., FASRS, socio gerente y director de investigación clínica en Sierra Eye Associates, profesor clínico asociado en la Universidad de Nevada, Reno, e investigador principal en el ensayo clínico PRISM del 4D-150, agregó: “Sigo sintiéndome alentado por la tolerabilidad y la actividad clínica de una única inyección intravítrea del 4D-150 en pacientes de alta necesidad con DMRE húmeda. Dada la estabilización o las mejoras observadas en la anatomía de la retina y la conservación de la visión hasta durante 9 meses, creo que el 4D-150 tiene el potencial de ser un tratamiento transformador para los pacientes de DMRE húmeda y de reducir en gran medida su carga de tratamiento”.

“Estos datos clínicos sobre el 4D-150 representan otro hito importante para los pacientes con DMRE húmeda y para 4DMT”, dijo David Kirn, M.D., cofundador y director ejecutivo de 4DMT. “Creemos que estos resultados validan adicionalmente el potencial de nuestro vector intravítreo R100, para la entrega segura de cargas útiles transgénicas efectivas en dosis relativamente bajas, y nuestra plataforma Therapeutic Vector Evolution. Estos prometedores datos clínicos provisionales y el excelente progreso en la inscripción de la Fase

2 demuestran adicionalmente el poder de nuestro motor de diseño y desarrollo de productos”.

Ensayo clínico PRISM de fase 1/2 para pacientes con DMRE húmeda: diseño y características de línea basal

- Etapa de exploración de dosis de fase 1 (n= 15; tres cohortes de dosis de 5 pacientes cada una a 3E10, 1E10 y 6E9 vg/ojo) seguida de una etapa de expansión de dosis de fase 2 aleatoria (n= 50, aleatoria 2:2:1 a 3E10 vg/ojo o 1E10 vg/ojo de 4D-150 o aflibercept)
- Los pacientes inscritos en la etapa de exploración de dosis del ensayo fueron pacientes con una gran necesidad de terapia anti-VEGF con una tasa de inyección anualizada promedio de entre 8 y 11 por cohorte en los 12 meses anteriores al tratamiento con 4D-150 en las tres cohortes de dosis
- Los pacientes recibieron una única dosis intravítrea de 4D-150. Se administraron corticoesteroides tópicos en dosis decrecientes durante 20 semanas.
- Todos los siguientes datos corresponden a la fecha límite de datos del 3 de abril de 2023

Datos provisionales de seguridad de la exploración de dosis de fase 1

- Una sola dosis intravítrea de 4D-150 fue bien tolerada durante 24 semanas en los 15 pacientes:
 - 14 de 15 pacientes no informaron inflamación; un paciente tuvo un solo episodio de trazas asintomáticas de células vítreas mixtas que se resolvieron sin intervención
 - 14 de 15 pacientes completaron la reducción gradual de

corticoesteroides tópicos de 20 semanas exigida por el protocolo y no recibieron más esteroides; el médico tratante hizo continuar a un solo paciente más allá de las 20 semanas por trazas de células pigmentadas no inflamatorias asintomáticas

- No se informaron toxicidades limitantes de la dosis, eventos adversos graves (EAS) relacionados con el 4D-150 ni hipotonía

- Los pacientes en la cohorte de dosis alta de 3E10 vg/ojo tuvieron un seguimiento extendido más allá de las 24 semanas (n= 5, con un rango de 36 a 64 semanas); durante este período de tiempo no hubo inflamación, y no se informaron EAS relacionados con el 4D-150 ni toxicidades limitantes de la dosis.

Datos provisionales de actividad clínica de la exploración de dosis de fase 1

- En el estudio las tres dosis demostraron actividad clínica, y la dosis más alta de 3E10 vg/ojo demostró el mayor nivel de actividad a las 24 semanas:

Puntos finales de eficacia clínica del 4D-150 para todas las cohortes (n= 15) a las 24 semanas (seguimiento máximo para todos los pacientes)						
Cohorte de dosis	Tasa media anualizada previa de inyecciones de anti-VEGF	Post tratamiento con 4D-150	Sin inyección de anti-VEGF	Cambio medio en anti-VEGF anualizado Tasa de inyección	CST Media ± EE (µm)	BCVA Media ± SE (Letras)
3E10 - vg/ojo	11		4 de 5 (80%)	(-) 84 %	Mejorado -78±49	Estable -4,0±4,5
1E10 - vg/ojo	8		2 de 5 (40%)	(-) 68 %	Estable +38±37	Estable +1,4±3,5
6E9 - vg/ojo	9		2 de 5 (40%)	(-) 80 %	Estable +3±25	Estable -1,2±4,2

- En el seguimiento a largo plazo de la cohorte 3E10 vg/ojo a las 36

semanas (n= 5):

- 4 de 5 pacientes (80 %) se mantuvieron libres de inyección suplementaria de aflibercept
- El CST medio mostró una mejora clínicamente significativa (-92 μ m)
- La BCVA media se mantuvo estable
- De 3 pacientes con seguimiento más allá de las 36 semanas, 2 pacientes se mantuvieron libres de inyecciones a las 56-64 semanas y en los 3 pacientes el CST mejoró en el último seguimiento entre las 56 y 64 semanas,

Datos provisionales de exploración de dosis de Fase 1 de biomarcadores de Aflibercept

- Se demostró la expresión de la proteína transgénica aflibercept mediada por 4D-150 en el humor acuoso (HA) del ojo 12 semanas después de la inyección de 4D-150 en el 91 % (10 de 11) de las muestras de pacientes evaluadas hasta la fecha¹
- Las concentraciones medias en el HA de aflibercept estuvieron relacionadas con la dosis y se previó que se mantendrían en el rango terapéutico para todas las cohortes

¹ Libre de inyecciones a las 12 semanas, resultados de muestra disponibles en el momento del corte de datos

Direcciones futuras para 4D-150 y gran cartera de mercado para oftalmología con el vector R100

- 4D-150 en DMRE húmeda:
 - La expansión de dosis de fase 2 aleatorizada (n= 50, aleatorizada

2:2:1 a 3E10 vg/ojo o 1E10 vg/ojo de 4D-150 o aflibercept) del ensayo PRISM está inscrita en más del 50 %

- Se espera completar la inscripción en el tercer trimestre de 2023 (anteriormente en el cuarto trimestre de 2023)
- Se esperan datos provisionales iniciales de la Fase 2 en el primer semestre de 2024
- 4D-150 en edema macular diabético (EMD): ensayo clínico aleatorizado SPECTRA de fase 2 que evalúa a 4D-150 en EMD
 - La primera inscripción de pacientes en el ensayo clínico SPECTRA de fase 2 se espera para el tercer trimestre de 2023
 - Se esperan datos iniciales en 2024
- 4D-175 para atrofia geográfica (R100 + forma corta del factor H del complemento humano): actualización del programa en el cuarto trimestre de 2023

Información del webcast:

4D Molecular Therapeutics realizará un webcast hoy, jueves 27 de abril de 2023 a las 8:00 a.m., hora del Este, para analizar los datos clínicos y los planes de desarrollo. A la transmisión por Internet de hoy también se unirá el Dr. Arshad Khanan.

Título: 4D-150 Phase 1/2 PRISM Interim Clinical Datacast Webcast y Q&A

Fecha/Hora: jueves, 27 de abril de 2023, 8:00 a.m. tiempo del Este

Registro: [Enlace](#)

Habrá disponible una copia archivada del webcast durante un año en la sección “Investors & Media” [Inversores y medios] del sitio web de 4DMT, en:

<https://ir.4dmoleculartherapeutics.com/events>.

Sobre 4D-150 para DMRE húmeda y EMD

4D-150 se compone de nuestro vector intravítreo personalizado y evolucionado, R100, y una carga transgénica que expresa tanto aflibercept como un ARNi inhibidor de VEGF-C. Esta carga útil transgénica doble inhibe 4 factores angiogénicos que impulsan la DMRE húmeda y el EMD: VEGF A, B, C y PlGF. R100 se inventó en 4DMT mediante nuestra propia plataforma Therapeutic Vector Evolution; que creamos utilizando principios de evolución dirigida, una tecnología ganadora del Premio Nobel. 4D-150 está diseñado para la administración intravítrea de una sola dosis baja.

Sobre la DMRE húmeda y EMD

La DMRE húmeda es una enfermedad muy predominante con una tasa de incidencia estimada de 200.000 pacientes nuevos por año en los EE.UU. La DMRE húmeda es un tipo de degeneración macular en la que crecen vasos sanguíneos anormales (neovascularización coroidea o NVC) en la mácula, el área central de la retina. Como consecuencia, la NVC provoca hinchazón y edema de retina, hemorragia y cicatrización, y provoca distorsión visual y reducción de la agudeza visual. El VEGF estimula la proliferación de vasos sanguíneos anormales y las filtraciones desde los mismos. Este proceso distorsiona la visión central y potencialmente puede anularla, y sin tratamiento puede progresar hasta la ceguera.

El EMD es una enfermedad altamente predominante que representa una importante necesidad médica insatisfecha. Se estima que en los EE.UU. hay aproximadamente un millón de personas con EMD. El EMD se caracteriza por la inflamación de la mácula (retina central) debido a las fugas desde los vasos

sanguíneos. Esto puede llevar a una visión borrosa. Por lo general, el EMD se trata con agentes anti-VEGF intravítreos administrados aproximadamente cada entre 4 y 12 semanas.

Sobre 4DMT

4DMT es una compañía bioterapéutica en etapa clínica que emplea el poder de la evolución dirigida para crear medicamentos genéticos dirigidos hacia enfermedades con gran mercado. 4DMT busca desbloquear todo el potencial de los medicamentos genéticos utilizando su plataforma de invención propia, Therapeutic Vector Evolution, que combina el poder de la evolución dirigida, una tecnología ganadora del Premio Nobel, con aproximadamente mil millones de secuencias sintéticas derivadas de la cápside del AAV para inventar vectores personalizadas y evolucionados para usar en nuestros productos candidatos. Todos nuestros vectores son propiedad de 4DMT y se inventaron en 4DMT, incluyendo a los vectores que se utilizan en nuestros candidatos de productos en fase clínica y en fase preclínica: R100, A101 y C102. Inicialmente la empresa está enfocada en cinco candidatos de productos en etapa clínica en tres áreas terapéuticas para enfermedades raras y de gran mercado: oftalmología, neumología y cardiología (miocardiopatía por enfermedad de Fabry). Los vectores personalizados y evolucionados de 4DMT se inventaron con el objetivo de ser administrados en dosis relativamente bajas a través de vías de administración clínicamente rutinarias, bien toleradas y mínimamente invasivas, transduciendo células enfermas en tejidos diana de manera eficiente, con una inmunogenicidad reducida y, cuando sea relevante, con resistencia a anticuerpos preexistentes. Actualmente 4DMT está avanzando en cinco productos candidatos en desarrollo clínico: 4D-150 para

DMRE húmeda y EMD, 4D-710 para la enfermedad pulmonar fibrosis quística, 4D-310 para cardiomiopatía por enfermedad de Fabry, 4D-125 para XLRP y 4D-110 para coroideremia. Los candidatos a productos preclínicos de 4D en desarrollo son: 4D-175 para atrofia geográfica y 4D-725 para la enfermedad hepática asociada a la deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATLD).

Nuestros productos candidatos en desarrollo clínico son 4D-150, 4D-710, 4D-310, 4D-125 y 4D-110 y aún no han sido aprobados para su comercialización por la FDA de los EE.UU. ni por ninguna otra autoridad reguladora. No se hace ninguna declaración referente a la seguridad ni eficacia de 4D-150, 4D-710, 4D-310, 4D-125 ni de 4D-110 en los usos terapéuticos para los que están siendo estudiados.

4D Molecular Therapeutics™, 4DMT™, Therapeutic Vector Evolution™ y el logotipo de 4DMT son marcas comerciales de 4DM

Declaraciones prospectivas:

El presente comunicado de prensa contiene declaraciones a futuro dentro del significado de la Ley de Reforma de Litigios de Valores Privados de 1995, y sus modificaciones, incluyendo, entre otras, a las declaraciones implícitas y expresas sobre el potencial terapéutico y los beneficios clínicos; el momento en que se realice y el estado de la inscripción en el ensayo clínico y los datos disponibles para 4D-150, con respecto a los ensayos clínicos PRISM y SPECTRA; y el momento en que las actualizaciones del programa están disponibles para 4D-175. Las palabras "puede", "podría", "hará", "pudiese", "sería", "debería", "espera", "planear", "anticipa", "intenta", "cree", "espera", "estima", "busca", "predice", "futuro", "proyecta", "potencial", "continúa", "objetivo" y palabras o expresiones similares se utilizan con la intención de

identificar declaraciones a futuro, aunque no todas las declaraciones a futuro contienen estas palabras que las identifican. Cualquier declaración prospectiva en este comunicado de prensa se basa en las expectativas y creencias actuales de la Dirección y está sujeta a una serie de riesgos, incertidumbres y factores importantes que pueden hacer que los eventos o resultados reales difieran materialmente de los expresados o implícitos en cualquier declaración prospectiva contenida en el presente comunicado de prensa, incluyendo a los riesgos e incertidumbres que se describen de manera más detallada en la sección titulada "Risk Factors" [Factores de riesgo] en el Informe anual más reciente de 4D Molecular Therapeutics en el Formulario 10-K, así como cualquier presentación posterior con la Securities and Exchange Commission. Además, todas las declaraciones con vistas a futuro representan los puntos de vista de 4D Molecular Therapeutics solo en este momento y no se debe esperar que representen sus puntos de vista en alguna fecha posterior. 4D Molecular Therapeutics renuncia explícitamente a toda obligación de actualizar cualquier declaración prospectiva. No se realizan declaraciones ni se ofrecen garantías (expresas ni implícitas) sobre la precisión de dichas declaraciones prospectivas.

Contactos:

Medios:

Katherine Smith

Evoke Canale

Katherine.Smith@evokegroup.com

Inversores:

Julian Pei

Responsable de Relaciones con Inversores y Finanzas Corporativas

jpei@4dmt.com

267-644-5097