

ORYZON

Sector Biotecnológico

## Ciencia española "First in Class" a nivel mundial

Oryzon Genomics, S.A. es una empresa biofarmacéutica, líder en biotecnología en España y en el desarrollo de terapias basadas en epigenética en Europa.

Actualmente tiene 2 moléculas en Fases Clínica (ORY 1001 y ORY 2001) y una en fase preclínica (ORY 3001).

- ✓ ORY 1001 (*para leucemia y tumores sólidos*). El ensayo clínico en Fase I/IIA en leucemia aguda ha progresado adecuadamente, y se ha finalizado el reclutamiento en la cohorte de extensión (Fase II-A). Durante el 4T de 2016 se presentarán los resultados de esta Fase.
- ✓ ORY 2001 (*para Alzheimer, Parkinson, Huntington y otras demencias*). Durante el primer semestre del año se han iniciado los ensayos clínicos en FASE I y progresa satisfactoriamente. En el primer semestre de 2017 se informará sobre los resultados de esta fase.
- ✓ ORY 3001. (*para enfermedades no oncológicas*). Tercer inhibidor de la desmetilasa-1 específica de lisinas (LSD1) de Oryzon que iniciará la fase pre-clínica durante el tercer trimestre de 2016.

## Estrategia

Oryzon cuenta en su plataforma con 20 familias de patentes que le permite desarrollar fármacos contra diversas dianas epigenéticas. Esta plataforma le convierte en una compañía muy especializada pero con gran diversificación, lo que aleja el riesgo de compañía monoproducto.

Oryzon se ha especializado en el campo de la Demetilasa-1 específica de lisinas (LSD1, también conocida como KDM1A) para aprovechar las sinergias del desarrollo de diferentes productos.

## Acuerdo con ROCHE

En 2014 Oryzon alcanzó un acuerdo global de licencia de su ORY 1001 con la compañía farmacéutica ROCHE, líder mundial en oncología. En virtud de este acuerdo, Oryzon recibió un pago upfront de 21 millones de dólares, y tiene derechos contingentes para recibir otros 500 millones más en concepto de hitos ligados a desarrollo y comercialización del compuesto. Adicionalmente, el acuerdo contempla unos royalties por ventas del entorno del doble dígito.

## Valoración

Utilizando la metodología de descuento de flujos, con probabilidades y costes de capital propios del sector, valoramos Oryzon en **156 millones de euros (5,48 euros por acción)**. Las indicaciones incluidas en la valoración son: AML (Acute Myeloid Leukemia), SCLC (Small Cell Lung Cancer) y SCD (Sickle Cell Disease) en relación con ORY-1001 y AD (Alzheimer Disease) y HD (Huntington Disease) en relación con ORY-2001. No se le ha asignado valor alguno a ORY 3001 por estar en Fase preclínica.

## Información Bursátil

Ticker	ORY SM
Sector	Biotecnológico
Número de acciones	28.467.826
Cotización 31/08/2016	2,95 €
Capitalización 31/08/2016	83.980.087 €
Free Float	33%
<b>Precio objetivo</b>	5,48 €/acción
<b>Recomendación</b>	Comprar
Página web:	<a href="http://www.oryzon.com">www.oryzon.com</a>
ISIN:	ES0167733015

## Principales Magnitudes Financieras

Miles de €	2013	2014	2015	1S2015	1S2016
Ventas	44	13.121	4.254	2.682	477
EBITDA	-682	10.839	142	716	-2.096
EBIT	-1.568	6.124	-233	570	-2.310

## Primer semestre del año:

- ✓ Inversión en I+D: 2,3M€ (0,5M€ en investigación y 1,8M€ en desarrollo)
- ✓ Resultado neto de ejercicio (-2,8M€) acorde con la especificidad del modelo de negocio de la biotecnología en el que un análisis completo requiere de un periodo superior al año natural.
- ✓ Efectivo + inversiones financiera corto plazo: 30M€.

## Fuerte posición de caja

A cierre del primer semestre de 2016, la Compañía cuenta con una posición de caja de 30 millones de euros, posición que permite atender las inversiones en I+D y los costes operativos hasta el año 2018.

## Equipo Directivo líder

El Equipo Ejecutivo de Oryzon es uno de los equipos científicos, financieros y de desarrollo de negocio más respetados y expertos en el campo de la industria biofarmacéutica Internacional, tal y como lo demuestran los premios recibidos y las colaboraciones en las que están implicados.

## Cotización de ORY

Periodo del 14 de Diciembre de 2015 (debut) al 31



**INDICE**

<b>1. DESCRIPCIÓN COMPAÑÍA</b>	3
Historia	4
Accionariado	4
Equipo Ejecutivo	4
Fondos obtenidos	5
Estrategia	6
Colaboraciones	6
Epigenética	8
LSD1 en la enfermedad	8
<b>2. PIPELINE</b>	9
ORY 1001	9
ORY 2001	11
ORY 3001	12
<b>3. COMPETENCIA</b>	12
<b>4. RIESGOS POTENCIALES</b>	13
<b>5. PRINCIPALES DATOS FINANCIEROS</b>	14
Estados financieros	16
<b>6. VALORACIÓN</b>	19
Por descuento de Flujos	19
Por operaciones M&A	21
Por Múltiplos	21
<b>7. ANEXO</b>	22
El Sector	22
<b>DISCLAIMER IMPORTANTE</b>	23

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA COMPAÑÍA

La cotizada Oryzon Genomics, S.A. (en adelante, Oryzon, la Compañía, la Emisora o la Sociedad) es una empresa biofarmacéutica en fase clínica, líder en biotecnología en España y en el desarrollo de terapias basadas en epigenética en Europa.

Oryzon centra su estrategia terapéutica en el campo de trabajo de la Demetilasa, concretamente en la diana LSD1 y KDM. Trata las causas subyacentes de enfermedades oncológicas, neurodegenerativas y otras enfermedades graves a través del descubrimiento y desarrollo de distintas terapias epigenéticas innovadoras.

La Compañía dispone de una plataforma muy competitiva, centrada en la enzima LSD1 de alto interés médico, con un primer programa que valida científica y clínicamente la plataforma, y dos programas en desarrollo clínico con múltiples posibles indicaciones cada uno, además de compuestos adicionales en estadios de desarrollo más tempranos.

Oryzon identifica biomarcadores a través de sus plataformas genómicas y proteómicas, y los convierte en terapias avanzadas y personalizadas. Biomarcadores que puedan traducirse en nuevas dianas terapéuticas e invertir en programas pioneros en su clase, principalmente mediante el desarrollo de moléculas pequeñas para dos indicaciones principales: el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas.

La Emisora desarrolla generalmente sus fármacos experimentales hasta Fase I / IIB en y después busca el socio farmacéutico adecuado para terminar el desarrollo regulatorio y la aprobación de las agencias. En algunos casos especiales (enfermedades huérfanas), la empresa puede mantener su opción para llevar a cabo el desarrollo completo de sus programas.

Oryzon cuenta con una fuerte protección industrial de la tecnología desarrollada a través de una extensa cartera de patentes, y además dispone de un pipeline diversificado. Los productos candidatos de Oryzon están en las fases clínica y pre-clínica del desarrollo de medicamentos:

- ✓ ORY 1001 (*para leucemia y tumores sólidos*). El ensayo clínico en Fase I/IIA en leucemia aguda del fármaco epigenético ha progresado adecuadamente, y se ha finalizado el reclutamiento en la cohorte de extensión (Fase II-A) dirigida a evaluar de forma preliminar signos de eficacia en subgrupos seleccionados de pacientes de leucemia mieloide aguda. Durante el 4T de 2016 se presentarán los resultados de esta Fase.
- ✓ ORY 2001 (*para Alzheimer, Parkinson, Huntington y otras demencias*). Durante el primer semestre del año se han iniciado los ensayos clínicos en FASE I y progresa satisfactoriamente.
- ✓ ORY 3001. (*para enfermedades no oncológicas*). Tercer inhibidor de la desmetilasa-1 específica de lisinas (LSD1) de Oryzon que iniciará la fase pre-clínica durante el tercer trimestre de 2016.

## Información Bursátil

Ticker	ORY SM
Sector	Bioteconológico
Número de acciones	28.467.826
Cotización 31/08/2016	2,95 €
Capitalización 31/08/2016	83.980.087 €
Free Float	33%
<b>Precio objetivo</b>	5,48 €/acción
<b>Recomendación</b>	Comprar
Página web:	<a href="http://www.oryzon.com">www.oryzon.com</a>
ISIN:	ES0167733015

*La epigenética es una rama de la biología que pretende explicar por qué los organismos vivos expresan unos genes y silencian otros para conformar así sus características particulares físicas, como también la susceptibilidad de desarrollar algunas enfermedades.*

*Mediante el estudio de pacientes con unas características determinadas e iguales, se analizan diversos biomarcadores de proteínas con parámetros alterados, conocidos como potenciales dianas terapéuticas (células madre), aumentando la eficiencia del estudio pues se trata el compuesto que alcanza el encima situado en la membrana del núcleo e interactúa para transformar el ADN en RNA transmisor.*

*Según la proteína empleada, la epigenética puede dividirse en cuatro campos (demetilasa, metiltransferasa, deacetilasa y bromodomain).*

*En el campo de la deacetilasa (HDAC) es donde mayor concentración de agentes hay debido a que fue el primer campo en ser desarrollado, no obstante, dado que cada uno tiene como objetivo una diana terapéutica distinta son complementarios entre ellos.*

*Oryzon se sitúa en el campo de la demetilasa, campo con poca presencia de otras compañías que le permite ser líder y llegar antes a buen puerto. Dentro de este campo, está especializado, en las dianas terapéuticas LSD1 y en KDM.*

## Pipeline más desarrollado

INDICATION	TARGET	MOLECULE
CANCER Leukemia Solid Tumors	LSD1	ORY-1001
DEMENTIAS Alzheimer's Disease Parkinson's Disease Other Dementias	LSD1-MAOB	ORY-2001
ORPHAN Huntington's Disease Other Orphan Diseases	LSD1-MAOB	ORY-2001
OTHER INDICATIONS	LSD1	ORY-3001

## Historia

Fundada en el año **2000** por Tamara Maes y Carlos Buesa, tiene su sede central en Barcelona y está presente en EEUU, concretamente, en Cambridge (Masachussets). Actualmente, Oryzon cuenta con 35 empleados para investigación y desarrollo, realizar ensayos clínicos europeos y gestionar la propiedad industrial desde Barcelona, y coordinar las relaciones con inversores, las operaciones clínicas US y parte del desarrollo del negocio desde EEUU.

Desde su fundación hasta **2008**, la empresa centró sus esfuerzos en desarrollar un modelo empresarial de diagnóstico genómico, proporcionando servicios genómicos a la industria farmacéutica en Europa.

En **2008**, adquirió Crystax Pharmaceuticals e iniciaron programas de descubrimiento de fármacos en oncología y enfermedades neurodegenerativas, centrándose en el Alzheimer y en los cánceres hematológicos.

En el año **2014**, firmó un acuerdo de colaboración mundial con Roche para investigar, desarrollar y comercializar la molécula ORY-1001, y sus componentes, a cambio de un pago upfront de \$21M, así como pagos por el alcance de ciertos hitos por \$500M y royalties por ventas en el rango del doble dígito.

En el año **2015**, tras ampliar el capital en 16,5 millones de euros, Oryzon salió a cotizar en la Bolsa de Madrid el 14 de Diciembre.

Durante **2016**, se presentarán los resultados de la Fase IIA del ORY-1001 y se comenzará la Fase I del ORY-2001. Además, Oryzon informa que tiene un tercer compuesto en fase preclínica para el tratamiento de enfermedades no-oncológicas.

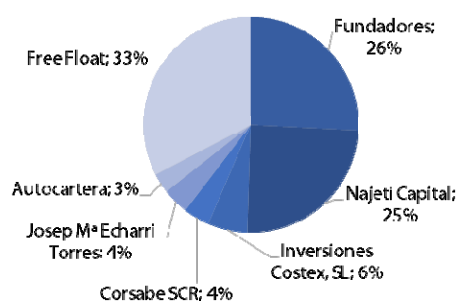
## Accionariado

El accionariado mayoritario de Oryzon lo forman sus fundadores, Carlos Buesa y Tamara Maes, con un 13% cada uno y Najeti Capital, fondo de capital riesgo que entró en el capital en 2003, y mantiene una posición del 25%. El free float es del 33% y el porcentaje restante se encuentra entre inversores que poseen entre el 3% y el 6% del capital social de la compañía.

## Equipo Ejecutivo

El Equipo Ejecutivo de Oryzon es uno de los equipos españoles más respetados y expertos en el campo de la industria Biofarmacéutica Internacional, Financiera y de Desarrollo de Negocio tal y como lo demuestran los premios que les han otorgado a lo largo de los años.

## Accionariado



## EQUIPO EJECUTIVO

- ✓ **Carlos Buesa – CEO y fundador:** Doctor en biología por la Universidad de Barcelona, posdoctorado por la Universidad de Gante y PADE por el IESE, habiendo cursado diversos programas de financiación y negociación. Fue consejero de diferentes compañías biotecnológicas, es miembro de la Junta Directiva de ASEBIO y miembro del Consejo de Administración de Inveready Seed Capital e Inveready Biotech.
- ✓ **Tamara Maes – CSO y fundadora:** Doctora en biotecnología (rama genética) por la Universidad de Gante. Ha sido miembro del Consejo Asesor Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Es socia y administradora de Mendelion, S.L. y colabora con Caixa Capital Risc en el programa de mentorización.
- ✓ **Enric Rello – COO/CFO:** Máster en Gestión Administrativa, Licenciado en Administración y Dirección de Empresas, en Derecho y en Economía por la Universidad Abat Oliba, y Diplomado en Ciencias Empresariales por la Universidad de Barcelona. Ha sido Financial Controller, Controller Manager y Director Financiero en el sector farmacéutico, ocupando el cargo de CFO en Sandoz IP (Novartis). En 2016 ha sido premiado en el ranking de los 100 mejores Directores Financieros de España por KMPG y Actualidad Económica, también ha sido premiado dentro de la categoría de los 25 profesionales más innovadores. Es profesor universitario de Economía y Empresa en la UAO CEU.
- ✓ **Emili Torrell – Director de Desarrollo de Negocio:** Licenciado en Veterinaria por la UAB, Máster en Documentación de Patentes, MBA por ESADE y PDG por IESE. Fue Director de Desarrollo de Negocio y Director de Producto Internacional en Prodesfarma, Director de Marketing Internacional en Almirall y Director Senior de Licencias en Laboratorios Dr. Esteve.

Cuenta con (i) experiencia demostrada en el descubrimiento y el desarrollo farmacéutico de moléculas hasta llevarlas a fases clínicas; (ii) capacidad probada de negociación y de cerrar acuerdos de primer nivel internacional, y (iii) capacidad de liderar y cohesionar equipos y de participar y liderar consorcios internacionales.

Además de contar con un equipo ejecutivo experimentado, Oryzon ha reforzado su gobernanza con 3 Consejeros Independientes y un Consejo Científico formado por expertos internacionales de prestigio:

- ✓ **Dr. Felipe Prósper Cardoso:** Director del Área de Terapia Celular, Co-director del Servicio de Hematología y Hemoterapia, y Especialista en Hematología y Oncología de la Clínica Universidad de Navarra. España. Experto clínico en Epigenética y en AML.
- ✓ **Dr. Leon Hoofman:** Director Médico en Polyphor AG, Suiza. Doctor en medicina con más de 20 años de experiencia en el desarrollo de productos biofarmacéuticos y oncológicos en Roche, Celltech, Syntex o Synthron
- ✓ **Profesor Harald Hampel:** Autoridad mundial en la enfermedad de Alzheimer y en enfermedades neurodegenerativas relacionadas. Es profesor en las universidades de la Sorbona, Universidad Pierre y Marie Curie (UPMC) en París, Francia,
- ✓ **Dr. Isidro Ferrer Abizanda:** Médico y profesor de Biología Celular y Anatomía Patológica de la UB, España. Director del Instituto de Neuropatología del Hospital de Bellvitge en Barcelona. Presidente del Club de Neuropatología de la SEAP, la Sociedad Española de Anatomía Patológica
- ✓ **Profesor Xavier Montalbán:** Médico y Doctor en Neuroinmunología por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Después de una extensa carrera internacional, actualmente es Presidente del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) y Presidente del Consejo Médico y Científico Internacional de la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF) entre otros cargos y responsabilidades; Presidente del Departamento de Neurología-Neuroinmunología del Hospital Universitario Vall d'Hebron; director del Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña; jefe del Grupo de Investigación de Neuroinmunología en el Institut de Recerca Vall d'Hebron, y profesor de Neurología en la UAB.

#### Fondos obtenidos

Oryzon cuenta con 31 millones de euros en Fondos propios, complementados con más de 30 millones de euros en subvenciones, ayudas y préstamos, y más de 10 millones de euros en préstamos públicos blandos ligados.

- ✓ En **2001 y 2002**, Oryzon levantó en dos rondas semilla de FF&F 230 mil euros.
- ✓ En el **primer trimestre de 2003**, el fondo de capital riesgo Najeti Capital invirtió 1,1 millón de euros.
- ✓ En **2006**, Laboratorios Ferrer, tercera compañía farmacéutica española, adquirió el 4% con una inversión de 600 mil euros. Actualmente, ya no forma parte del accionariado.

- ✓ **Neus Virgili – Directora de propiedad industrial (IP):** Licenciada en Química Orgánica por la Universidad de Barcelona, España. Agente Europeo de Patentes cualificado, con 20 años de experiencia en propiedad industrial en el sector farmacéutico. Creó el departamento de patentes en J. Uriach y Compañía (Grupo Uriach) y fue jefa de Patentes y Asuntos Jurídicos de Palau Pharma.
- ✓ **Cesar Molinero – Director Médico:** Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona y AMP en la Escuela de Negocios ESADE y Babson (Boston). Especialista en pediatría y neurología pediátrica, comenzó su carrera profesional en la industria farmacéutica en el Departamento Médico de KabiPharmacia, posteriormente, se unió al departamento de Investigación Clínica en Laboratorios Dr. Esteve, donde asumió responsabilidades como Asesor Médico. Lanzó, como Director General, dos startups tecnológicas, Planet Medica (ahora Labco) y Doctorative (ahora Angelini) y se incorporó a Madaus S.A. como Director de Asuntos Médicos, Regulatorios y de Investigación y Desarrollo.
- ✓ **Anna Baran, JD – Directora de relaciones con inversiones internacionales:** graduada por la Universidad de Varsovia, el Centro de Estudios de Derecho de América, y la Escuela de Economía de Varsovia. Experimentada profesional con una sólida formación en relaciones con inversores y comunicación corporativa. Fue Directora de Relaciones con Inversores y Comunicaciones Corporativas en IMMUNE Pharmaceuticals (NASDAQ: IMNP). Anteriormente trabajó para Global Law Group en Los Ángeles, donde se especializó en derecho mercantil.

#### CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

- ✓ **Consejeros y ejecutivos:**
  - Carlos Buesa - Presidente
  - Tamara Maes - 1º Vicepresidente
- ✓ **Consejero dominical:**
  - Najeti Capital, SA - 2º Vicepresidente
  - José Mº Echarri
  - Najeti, SL
  - Najeti, SAS
- ✓ **Consejeros Independientes:**
  - Antonio Fornieles (Consejero coordinador Independiente "Lead director)
  - Isabel Aguilera (Presidenta del Comité de Nombramientos y Retribuciones.)
  - Ramón Adell (Presidente del Comité de Auditoría y Cumplimiento).

- ✓ En **2008**, Oryzon cerró una segunda ronda de 8,6 millones de euros con Najeti como "lead investor".
- ✓ En **2009**, Oryzon adquirió Crystax Pharmaceuticals, compañía que desarrollaba fármacos para oncología con la emisión de acciones por valor de 3,18 millones de euros.
- ✓ Durante el periodo de **2011 a 2013**, la Compañía hizo una financiación puente de 0,93 millones de euros y movilizó varios préstamos públicos y privados por valor de 3,6 millones de euros.
- ✓ En **2014**, el acuerdo con Roche ingresó en Oryzon 21 millones de dólares. Hasta la fecha se han recibido un total de 25M\$.
- ✓ En **2015**, la compañía amplió el capital un 17%, captando 16,5 millones de euros con la emisión de 4,9 millones de acciones con un valor unitario de 3,39 euros. Se han asegurado 2,6M€ en ayudas públicas. Se movilizaron préstamos públicos a tipos de interés bajos, por valor de 10M€.
- ✓ En mayo y septiembre de 2016, cerró varios préstamos a largo plazo con distintas entidades bancarias por un importe total de 15,8 millones de euros.

### Estrategia de la empresa

Oryzon se sitúa en el campo de la demetilasa. En concreto, en relación con ORY-2001, a nivel global, 24 millones de personas sufren demencia anualmente, más de la mitad de estas demencias son enfermedad de Alzheimer, la prevalencia se multiplicará por 4 en el año 2050, y sólo en USA, el Alzheimer produce unos costes al sistema de salud de 172.000 M de dólares al año.

La estrategia de Oryzon varía según la molécula candidata a fármaco comercializable, pues cuanto más tarde se realiza el acuerdo con la farma, mayor es el valor de la licencia, debido a que la probabilidad de éxito aumenta cuando se pasa de una fase a otra.

Por lo general, Oryzon desarrolla sus moléculas hasta alcanzar la Fase Clínica II, y entonces cede las últimas fases de desarrollo clínico y la comercialización a compañías farmacéuticas especializadas en desarrollo clínico, legislación regulatoria y comercialización, así como con mayores recursos financieros, capaces de obtener la aprobación de las agencias regulatorias para llevar esos medicamentos a los pacientes. En algunos casos especiales, la empresa podría llevar a cabo el desarrollo completo de sus programas.

- ✓ En el caso de ORY-1001, Oryzon licenció a Roche en 2014 en fase I para avanzar en su activo oncológico principal. En este modelo, los ingresos derivan de pagos up-front, hitos y finalmente de ingresos por royalties sobre las ventas netas.
- ✓ En ORY-2001, la Compañía está actualmente definiendo su estrategia en base a las variables riesgo-rentabilidad, contemplando llegar a un acuerdo de colaboración en una fase más tardía que en el ORY-1001.
- ✓ En ORY-3001, Oryzon podría plantearse llevar a cabo el desarrollo completo del programa, que corresponde a enfermedades huérfanas.

Oryzon cuenta con buenas relaciones con la amplia comunidad de investigación para avanzar en su plataforma científica epigenética y su estrategia de desarrollo de productos. Estas colaboraciones de investigación contribuyen al crecimiento de la cartera de proyectos de la compañía, y proporcionan know-how de manera económica.

El propósito de Oryzon es continuar desarrollando las colaboraciones en I+D y el negocio para impulsar el crecimiento y aportar mayor valor a la compañía y así, al accionista.

Una de las razones por las que Oryzon cuenta con 20 familias de patentes es que es una **compañía especializada pero diferenciada**.

**Oryzon se ha especializado en el campo de la Demetilasa-1 específica de lisinas** (LSD1, también conocida como KDM1A) para aprovechar las sinergias del desarrollo de diferentes productos.

Sin embargo, no es una compañía monoproducto, sino que persigue **un continuo proceso de I+D** de productos nuevos y existentes, moléculas distintas, enfermedades diferentes enfocados a obtener fármacos eficientes para **distintas indicaciones o dianas farmacéuticas**.

### Colaboraciones: investigación y desarrollo

- ✓ **Eurostars 2015-2017:** Oryzon es el líder de un Proyecto denominado EMTherapy "Therapeutic use of epigenetic modulators in oncological and neurodegenerative disease", destinado al desarrollo de compuestos nuevos que cambien la regulación epigenética en diferentes enfermedades, tanto neurodegenerativas (Alzheimer) como oncológicas.
- ✓ **Eurostars 2013-2015:** Oryzon es el líder de un Proyecto Eurostars con la Universidad de Manchester (Reino Unido) denominado EPILETH para las innovaciones epigenéticas en terapias de leucemia, centrado en el desarrollo clínico de un nuevo inhibidor de Demetilasa-1 específico de lisinas.

- ✓ **Repro-Train 2013-2015:** Oryzon participa en el FP7 europeo REPRO-TRAIN "Reproductive Biology Early Research Training network", donde aporta un enfoque epigenético al desarrollo de nuevas terapias para el cáncer de testículos.
- ✓ **DDPDGenes 2013-2015:** Oryzon participa en el proyecto FP7 europeo DDPDGENES "Identification of genes important for human midbrain dopamine neuron development and Parkinson's disease" junto con Cambridge University, Karolinska Institutet y l' École Polytechnique Fédérale de Lausanne.
- ✓ **Alzheimer Drug Discovery Foundation 2015-2016:** Oryzon recibió una ayuda de 270 mil dólares de la ALZHEIMER DRUG DISCOVERY FOUNDATION (USA) para el desarrollo preclínico de ORY-2001, y 300 mil dólares entre el 2011 y el 2013 para desarrollar nuevas terapias para el Alzheimer basadas en la epigenética.
- ✓ **Retos-colaboración 2015-2017:** Oryzon participa en varios proyectos realizados en consorcio junto con otras empresas y organismos nacionales, de los que es líder y están financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad a través del subprograma RETOS-COLABORACION, que incluye una financiación FEDER: "Evaluación de la eficacia de inhibidores epigenéticos en modelos experimentales de patologías humanas" y "Descubrimiento y combinación de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer basados en la modulación de dianas epigenéticas y los receptores de adenosina").
- ✓ **Programa Innpacto 2011-2014:** Oryzon ha participado en varios proyectos financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad a través del subprograma INNPACTO, que incluye una financiación FEDER. Los proyectos desarrollados por un consorcio de varias empresas nacionales en los que ha participado Oryzon son: "Nuevas terapias para Parkinson"; "Translational Drug Discovery: Directamente en muestras de pacientes"; "Desarrollos farmacéuticos en cánceres hematológicos catalogados como enfermedades raras mediante aproximaciones basadas en apoptosis", y "Desarrollo de un kit universal para liberación remota controlada de fármacos mediante hipertermia magnética en aplicaciones oncológicas".
- ✓ **Proyecto Dendria 2009-2013:** ORYZON socio del consorcio DENDRIA donde participó en el proyecto "Innovative solutions aimed at accelerating novel drug discovery and development for nervous system pathologies", destinado a implantar nuevos enfoques experimentales y tecnológicos en la búsqueda de compuestos candidatos para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso. Oryzon ha contribuido con el desarrollo de medicamentos innovadores para la enfermedad de Huntington.
- ✓ **Proyecto Mind 2008-2012:** ORYZON ha sido socio en MIND, un proyecto español de investigación multidisciplinar para el desarrollo de una aplicación de nuevas tecnologías, para avanzar en el tratamiento integral y personalizado del Alzheimer y otras demencias relacionadas con esa enfermedad.
- ✓ **Acció 2014-2015:** Oryzon ha recibido una ayuda de ACCIÓ a través de su programa IDE14-1-0004 y ha intervenido en varios proyectos financiados en parte por ACCIÓ/Generalitat de Catalunya: "Validación clínica de un nuevo producto para seguimiento de pacientes con cáncer"; "Fighting prostate cancer development of monoclonal antibodies against new target"; "Trion- Terapias sobre receptores dirigidos a inhibir las enfermedades oncológicas", y "Konik: Analizador molecular integrado-cámara metabólica multidimensional".



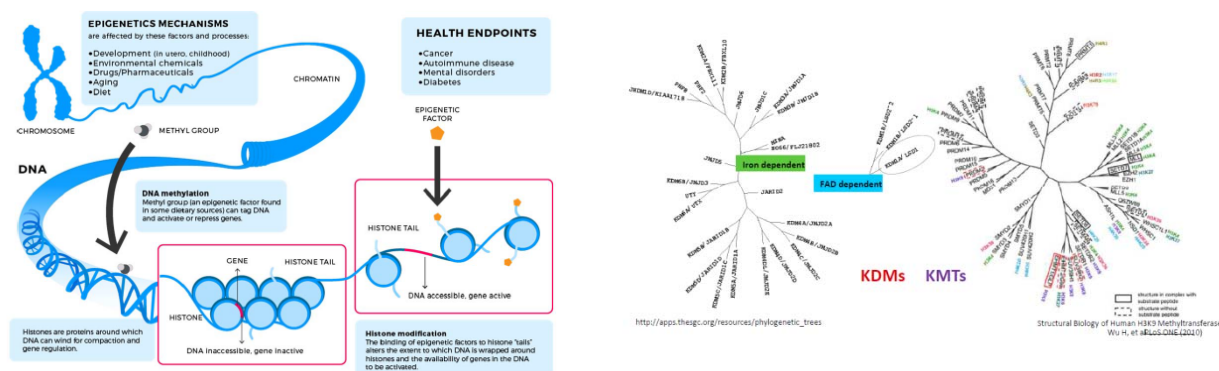
## Epigenética - El papel fundamental de la codificación de las histonas

La epigenética es una rama de la biología que pretende explicar por qué los organismos vivos expresan unos genes y silencian otros para conformar así sus características particulares físicas, como también la susceptibilidad de desarrollar algunas enfermedades.

Todas las células humanas poseen ADN que contienen nuestra información genética, y a su vez, el material genético que poseemos en nuestro cuerpo se llama genoma. El ADN y el complejo de histonas (proteínas) se denomina cromatina, y los grupos de cromatina forman lo que conocemos como cromosomas.

El ADN junto con el complejo proteínico, las histonas, ayudan a regular y decidir qué genes van a ser expresados y cuándo. Todas las células en nuestro cuerpo contienen la misma secuencia de ADN, independientemente de su estructura y su función. El proceso de decidir qué genes activar y cuales no, se consigue mediante pequeñas etiquetas químicas en el complejo de histonas que logran modificar la expresión del gen, manteniendo unos encendidos y otros no. Todo ello dado que las variaciones en la estructura de la cromatina que silencian o activan la expresión de los genes son causadas por modificaciones post-traduccionales en las histonas, las proteínas que sirven como andamio para el ADN para estructurar la cromatina.

Dentro de la epigenética existen dos tipos de modificaciones que pueden ocurrir en el ADN para obtener alteraciones en la expresión de los genes. Oryzon está focalizado en la modificación mediante histonas, un proceso mediante el cual se añade o se desprende de un grupo metilo a la cola de las histonas, lo que consecuentemente genera la expresión o no de ciertos genes. La adición o el desprendimiento de los grupos metilo se realizan mediante el uso de enzimas, este proceso denominado metilación o desmetilación en lisinas en función de si añadimos o desprendemos los grupos metilo.



## LSD1 en la enfermedad

La Demetilasa-1 específica de lisinas (LSD1, también conocida como KDM1A) es una enzima que modifica las histonas eliminando grupos metilo y es, por consiguiente, una «borradora»; haciendo esto regula la expresión de muchos genes importantes en el inicio y progresión de enfermedades como el cáncer, infecciones virales, enfermedades neurodegenerativas y otras.

Se ha visto la expresión aberrante de LSD1 en muchos tipos de cáncer. En particular, la expresión de LSD1 está aumentada en cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de colon en comparación con los tejidos no neoplásicos correspondientes. Se ha visto también que LSD1 está sobre expresado en algunos cánceres de mama y puede funcionar como biomarcador de la agresividad de la enfermedad. Sin embargo, donde la función de LSD1 está mejor entendida es en la leucemia aguda. Particularmente, en un subconjunto de leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda, la LSD1 es crucial para la función y mantenimiento de las células leucémicas madre, un subconjunto de células malignas que se cree que constituye la causa, en último extremo, de las recaídas en estos pacientes. La inhibición de LSD1 podría ser una solución terapéutica para evitar estas recaídas.

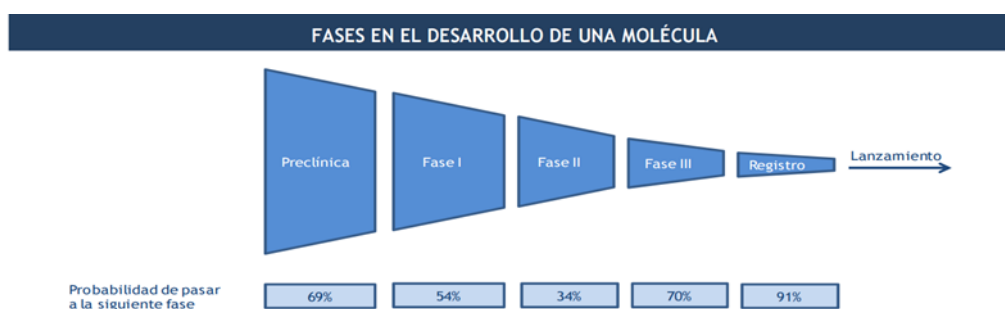
El programa LSD1 de Oryzon está protegido por más de 20 familias de patentes presentadas a nivel internacional, 10 de ellas ya concedidas en EEUU.



## 2. PIPELINE DE ORYZON

Los ensayos clínicos tienen principalmente tres fases, donde la duración de cada una varía según se alcanzan los objetivos establecidos para cada una de las fases, no siendo ello garantía de éxito del compuesto.

- ✓ En la primera fase se determina la seguridad del compuesto. Ésta representa aproximadamente el 10% de los gastos de I+D y la superan entre el 40% y el 50% de los compuestos.
- ✓ En la segunda fase se investiga la eficacia y seguridad del compuesto en pacientes afectados. Ésta representa entre el 20% y el 25% de los gastos de I+D y la probabilidad de tener éxito y pasar a la siguiente fase se sitúa entre el 30% y el 40%.
- ✓ En la tercera y última fase, se trata de demostrar los beneficios del compuesto comparándolo con otros tratamientos ya existentes. Ésta representa entre el 30% y el 35% de los gastos de I+D y la probabilidad de éxito en esta etapa es del 70%.



Fuente: Nature Review Drug Discovery Volume 9. March 2010

En cuanto al pipeline de Oryzon, los compuestos están entre las fases clínica y preclínica. Las moléculas más avanzadas son:

INDICATION	TARGET	MOLECULE	DISCOVERY	H2L	LEAD OPTIMIZATION	PRECLINICAL	PHASE I/IIA	PHASE IIB	PHASE III	PARTNER
CANCER Leukemia Solid Tumors	LSD1	ORY-1001								Roche
DEMENTIAS Alzheimer's Disease Parkinson's Disease Other Dementias	LSD1-MAOB	ORY-2001								
ORPHAN Huntington's Disease Other Orphan Diseases	LSD1-MAOB	ORY-2001								
OTHER INDICATIONS	LSD1	ORY-3001								
CANCER	Other KDMs									
CANCER	Other Epigenetic Targets									

### ORY-1001:

ORY 1001 es un inhibidor muy potente y selectivo de LSD1 designado como medicamento huérfano (fármacos para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades raras) por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en Agosto de 2013.

El inhibidor LSD1 o KDM1A es un medidor crítico del bloqueo de diferenciación que ocurre en las leucemias MLL. La inhibición in vivo afecta a las células leucémicas madre pero permite la expansión de células normales. Se ha demostrado que el inhibidor bloquea la progresión de células leucémicas MLL-AF9 en circulación en un modelo de ratones.

La primera fase del estudio, que comprueba la seguridad y tolerabilidad, está completada para la leucemia aguda. En esta primera fase se trataron pacientes refractarios o en recaída de leucemia aguda, en 5 centros distintos y en 8 cohortes con escalado de dosis múltiple. Los resultados preliminares fueron positivos (excelente perfil de seguridad; demostración de unión a la diana farmacéutica; lecturas de PD (farmacodinamia) claras con varios biomarcadores; buena PK (farmacocinética), y dosis máxima recomendada (DMR) establecida).

Tras obtener la DMR, siendo además el primer inhibidor de LSD1 aprobado para estudios clínicos en humanos de todo el mundo, se inició un brazo de expansión correspondiente a la Fase II-A que incluye pacientes con las mutaciones objetivo (MLL y otras) para evaluar signos preliminares de eficacia. Para el ensayo, previsto que finalice en el tercer trimestre del año 2016, se reclutaron 14 pacientes de tres países distintos y 10 hospitales diferentes. La compañía ha manifestado su intención de comunicar los resultados en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) que este año se desarrolla en Noviembre en San Diego USA. De confirmarse la presentación de datos de eficacia clínica total o parcial, supondrá una confirmación del potencial terapéutico de la diana LSD1 y de la molécula ORY-1001 y un salto de valor objetivo de la compañía que habrá que revisar oportunamente.

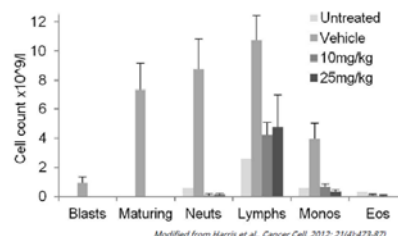
En 2014, Oryzon y Roche firmaron una colaboración global para investigar, desarrollar y comercializar inhibidores de LSD1, incluyendo ORY-1001 para oncología, hematología y enfermedades no-malignas. Estos compuestos licenciados están cubiertos por dos familias de patentes, por lo que el resto de inhibidores de LSD1 de la cartera de patentes de Oryzon no forman parte del acuerdo. Todo desarrollo clínico posterior al estudio de fase I/IIA en curso y su financiación es responsabilidad de Roche. Además, ambas compañías colaboran en actividades de I+D.

El mencionado acuerdo de licencia ha reportado hasta la fecha, 17 millones de dólares de upfront y 4 millones de dólares por un primer hito clínico del fármaco. Adicionalmente, se han obtenido más de 2 millones de dólares derivados de un acuerdo de prestación de servicios de I+D. De cumplirse todos los hitos de desarrollo, comercial y de ventas, los cobros por hitos que Oryzon recibiría podrían superar los 500 millones de dólares. Además, el acuerdo recoge que sobre las ventas del fármaco, Oryzon cobrará royalties que pueden llegar a alcanzar dobles dígitos.

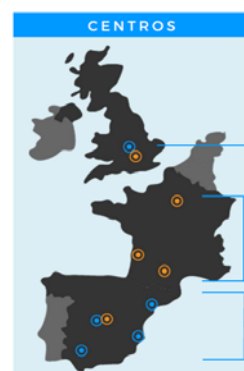
Además de ello, existen otras potenciales indicaciones, puesto que más allá de la onco-hematología hay un número creciente de indicaciones para LSD1. En primer lugar, existen ciertos tumores sólidos que son un campo en expansión para la extensión clínica de inhibidores de LSD1 y ORY-1001: (i) cáncer de pulmón de células pequeñas, GSK están en fase I, y (ii) cáncer de mama triple negativo que corresponde al 10-15% de todos los cánceres de mama de Estados Unidos. En segundo lugar, existen indicaciones no malignas como la anemia falciforme que es una enfermedad hereditaria común en EEUU que afecta a unas cien mil personas.

En cuanto al potencial clínico y de mercado, ORY-1001 se sitúa por encima de los 1.800 millones de dólares anuales. Varios informes científicos indican el potencial de inhibición LSD1 como objetivo en un número de tumores sólidos. Además, enfermedades no oncológicas también pueden ser una opción a desarrollar clínicamente:

**Bloquea la progresión de células leucémicas MLL-AF9**



**Fase IIA Eficiencia ORY-1001**



- ✓ 14 Pacientes incluidos
- ✓ Estado: Reclutamiento acabado
- ✓ Fecha de Fin Ensayo: prevista 3Q-16

**Publicación Preliminar prevista en ASH 2016**

- 10 Hospitales en 3 Países**
- **REINO UNIDO**
    - Christie Hospital, Manchester
    - University College London hospitals NHS, London
  - **FRANCIA**
    - Gustave Roussy, Paris
    - CHU Hopitaux, Bordeaux
    - Hôpital Purpan - (CHU), Toulouse
  - **ESPAÑA**
    - Valle de Hebron, Barcelona
    - La Fe, Valencia
    - Virgen del Rocío, Sevilla
    - 12 de Octubre, Madrid
    - Gregorio Marañón, Madrid

**Colaboración global para investigar, desarrollar y comercializar**



La leucemia mieloide aguda (también conocida como leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia granulocítica aguda o LMA) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos y representa el 40% de las leucemias en el mundo occidental.

En España, se estima que habrá 15 nuevos casos por millón de habitantes y año.

- ✓ **Leucemia mieloide aguda:** 12% de los cánceres hematológicos con un potencial de mercado global de 932M\$ en 2024.
- ✓ **Cáncer de pulmón de células pequeñas:** 15% de todos los cánceres de pulmón con un potencial de mercado global de 684M\$ en 2017.
- ✓ **Sickle Cell Disease:** epidemiología SCD con un potencial de mercado de 200M\$ en 2017 y con un crecimiento del 17% CAGR hasta 2019.

El único responsable del Plan de Desarrollo Clínico (CDP) para ORY-1001 es Roche. Las indicaciones y mercados mencionados anteriormente sólo se presentan sobre su probabilidad razonable basada en el desarrollo de competidores o informes científicos publicados.

### ORY-2001:

Existen diversos estudios que sugieren que modificaciones epigenéticas que inducen alteraciones en programas de expresión génica contribuyen a desencadenar enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (AD), el Parkinson (PD) o el Huntington (HD).

El diseño de fármacos epigenéticos es un objetivo médico que se centra en las proteínas responsables de modificaciones sobre el ADN o histonas.

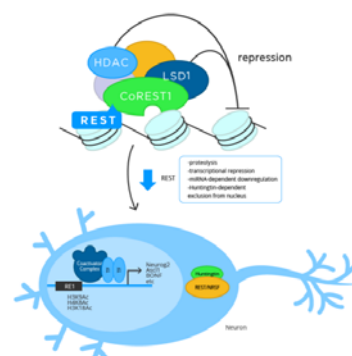
Actualmente los inhibidores de HDAC mejoran los síntomas de HD en modelos de animales, la inhibición HDAC2 recupera la memoria sobre el modelo de ratón de AD doble Tg CK-p25, y la inhibición HDAC mejora FTD. Sin embargo, los actuales inhibidores HDACs tienen toxicidad por efectos secundarios elevados que los hacen inadecuados para tratamientos crónicos necesarios en indicaciones neurológicas, pero dado que son proteínas sumamente conservadas el desarrollo de inhibidores más selectivos HDAC no es un desafío insignificante.

El LSD1 es un componente implicado principalmente en el control de programas del desarrollo y modulación de la morfología neuronal en el Sistema Nervioso Central (SNC) y un regulador importante en el mantenimiento de pluripotencia y en la especificación de compromiso neuronal de células pluri- o multipotentes. Todo ello contribuye a que, a diferencia de lo que ocurre con los HDACs, sea posible desarrollar inhibidores selectivos de LSD1 con excelentes propiedades farmacológicas y es Oryzon quien tiene la cartera de patentes más amplia en LSD1, con candidatos clínicos adecuados para ser desarrollados en indicaciones neurológicas. Una publicación reciente de un equipo de la Universidad John Hopkins ha señalado que la inhibición de LSD1 provoca la disminución de diversas proteínas defectuosas (mal plegadas) que intervienen en diferentes enfermedades neurodegenerativas sugiriendo un papel regulador de LSD1 en el "control de la calidad de las proteínas neuronales" lo que permitiría abogar que LSD1 puede jugar un papel amplio en diferentes enfermedades del Sistema Nervioso (1)

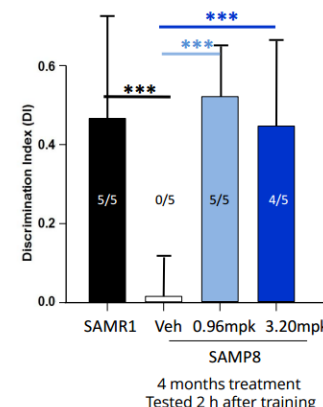
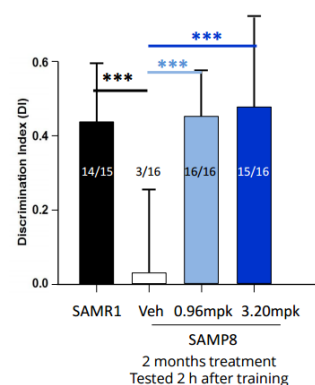
Actualmente, el desarrollo clínico de ORY-2001, propiedad en exclusiva de Oryzon (no licenciado) constituye el primer inhibidor de demetilinas de histonas que está siendo probado en humanos en trastornos del sistema nervioso central". Es un inhibidor dual de LSD1-MAOB altamente selectivo. La molécula, que se centra en el deterioro cognitivo y la pérdida de la memoria, tiene un buen perfil de seguridad e índice terapéutico en estudios preclínicos. En ensayos con ratones no transgénicos afectados por Alzheimer, los tratamientos a largo plazo con el fármaco demostraron una importante mejora cognitiva y una reducción de marcadores neuroinflamatorios.

(1) Regulation of Protein Quality Control by UBE4B and LSD1 through p53-Mediated Transcription Goran Periz, et al; PLoS Biol. 2015 Apr; 13(4): e1002114. doi: 10.1371/journal.pbio.1002114

### LSD1 en el sistema nervios



### Estudios PoC en ratones SAMP8



En la fase pre-clínica sobre ratones no sólo se ha logrado la estabilización de la patología, sino que la ha revertido hasta los estados iniciales del análisis. ORY-2001 puede detener el curso de la enfermedad, parando e incluso revertiendo el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria.

Dado que actualmente no existe una cura para esta enfermedad, el mercado potencial para un fármaco es elevadísimo.

Su indicación principal es el Alzheimer pero tiene potencial para indicaciones adicionales como el Parkinson, el Huntington y otras. Recientemente, la compañía ha presentado datos adicionales de eficacia en modelos animales de Esclerosis Múltiple en el Congreso Internacional ECTRIMS. La compañía no ha comunicado todavía una decisión firme sobre si incorporará esta indicación en sus próximos ensayos clínicos de Fase II, por lo que no se ha incluido todavía en los criterios de valoración del presente informe, no obstante esta indicación puede suponer un upside importante en el valor potencial de la firma toda vez que es una indicación cuyo mercado superara los 20 billones de dólares en 2024. De confirmar la compañía su decisión de explorar el potencial terapéutico en Esclerosis Múltiple, se incluirá en un próximo research el impacto en la valoración del programa y de la compañía

El pasado mes de julio, Oryzon anunció el inicio de la segunda fase de dosis múltiples ascendentes, en su ensayo de Fase I de su molécula ORY-2001, el cual se realizará en España.

Durante el primer semestre del año 2016, se ha concluido la primera parte de la Fase I en 40 voluntarios sanos que recibieron dosis únicas del fármaco de ORY-2001, y los primeros datos obtenidos han sido satisfactorios en cuanto a la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia, por lo que se ha procedido a la siguiente etapa del ensayo.

La fase de dosis múltiples ascendentes se realizará en España y supondrá la participación de otros 48 voluntarios, entre los que se incluye a personas mayores. Un resultado positivo del estudio permitirá que ORY-2001 inicie un ensayo clínico de Fase II en el primer semestre de 2017 en pacientes con Alzheimer.

El plan de desarrollo de Oryzon es realizar un estudio de fase I con 88 voluntarios sanos, jóvenes y ancianos y se estima que tenga un potencial clínico y de mercado por encima de los 3.000M\$ anuales:

- ✓ **Alzheimer:** forma más común de demencia en adultos que afecta a 5,3 millones de estadounidenses y a más de 30 millones de personas en todo el mundo. Se prevé que el número de afectados se duplique en los próximos 20 años. En la actualidad, sólo hay fármacos que atacan algún síntoma, pero no existe un tratamiento. Sólo en USA, la enfermedad de Alzheimer (AD) produce unos costos al sistema de salud de 172.000M\$ por año. Su potencial de mercado es de 9.500M\$ para 2017.
- ✓ **Parkinson:** afecta a unos 6,3 millones de personas en todo el mundo y a más de 1 millón de estadounidenses. Anualmente, se diagnostican unos 60 mil nuevos casos cada año. Su potencial de mercado en 2020 es de 2.600 M\$.
- ✓ **Huntington:** existen entre 5 y 10 casos por cada 100 mil personas en todo el mundo. En EEUU hay unas 30 mil personas sintomáticos y en Europa la cifra de pacientes es de 71 mil. Su potencial de mercado es alcanzar 1.300 M\$ en 2020.

#### ORY- 3001

Oryzon es propietaria de una tercera molécula destinada a enfermedades huérfanas con un potencial de mercado de aproximadamente 200M\$. Dada la falta de concreción sobre la indicación a la que iría dirigida esta molécula, no hemos incluido este programa en la presente valoración. No obstante fuentes de la compañía han indicado que este programa estaría listo para iniciar su Fase I a inicios del año que viene por lo que en ese momento se hará el update adecuado

#### Potencial pipeline

Los enfoques epigenéticos para modificar la progresión de diversas enfermedades neurodegenerativas, que se centran en la producción de cambios en los patrones de expresión génica en las neuronas y en las células de la glía, han generado interés en la industria farmacéutica.

La compañía está explorando también su potencial en otras enfermedades del sistema nervioso central.

Oryzon cuenta con una Plataforma Epigenética altamente competitiva y productiva, centrada en torno al desarrollo de inhibidores de LSD1, con un primer fármaco actualmente en Fase IIA para leucemia aguda, que valida la plataforma científica y clínicamente. Esta Plataforma ya ha producido hasta la fecha dos compuestos que se hallan en fase clínica, con posibilidad de múltiples indicaciones para ambos.

### 3. COMPETENCIA

ONCOLOGÍA				
Compañía	Compuesto	Descripción	Indicación	Estado
Reverlogix	RVX-208	BET bromodomain inhibitor	Atherosclerosis - Diabetes	Phase II b
Acetyon Pharmaceuticals	(ACY-1215) lic to Celgene	Oral selective HDAC6	Multiple myeloma (MM)	Phase I/II
Oryzon Genomics	ORY-1001 lic. To Roche	Lysine-specific demethylase 1 (LSD)	Acute myelogenous leukemia (AML)	Phase I/II a
	CPI-1205	EZH2 inhibitor	Lymphoma	Phase II
Constellation Pharmaceuticals	CPI-0610	BET bromodomain inhibitor	Progressive Lymphoma AL, MDS, myeloproliferative non-Hodgkin B-cell lymphoma Synovial Sarcoma	Phase I
Epizyme	EPZ 6438 Tazemetostat	EZH2 inhibitor	Lymphoma	Phase I/II IND / Phase I
	EPZ 5675 lic. To Celgene	HMT DOT1L inhibitor	MLL-AML	Phase I/II
Tensha Therapeutics	TEN-010	BET bromodomain inhibitor	Cancers including NUT midline carcinomas	Phase I

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS				
Compañía	Compuesto	Descripción	Indicación	Estado
Reverlogix	RVX-208	BET bromodomain inhibitor	Alzheimer	Phase II planned
Oryzon Genomics	ORY-2001	LSD1-MAOB dual inhibitor	Alzheimer and other dementia	Phase I
FORUM Pharmaceuticals Inc.	FRM-0334	HDAC inhibitor	Frontotemporal dementia	Phase II
Rodin Therapeutics	Rod144	HDAC2 selective inhibitor	Alzheimer	Preclinical

### 4. RIESGOS POTENCIALES DE ORYZON

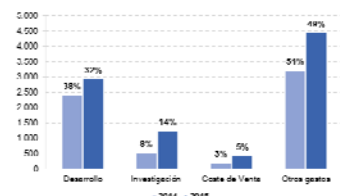
Las compañías biotech tienen riesgos propios como cualquier otra compañía, pero los más relevantes son los propios del sector:

- ✓ **Clínico/farmacológico:** uno de los riesgos más relevantes a los que toda biotech está sometido es la probabilidad de éxito que existe en que una molécula acabe convirtiéndose en un fármaco comercializable. Las probabilidades incrementan exponencialmente a medida que se consolida cada una de las fases del programa de desarrollo.
- ✓ **Financiero:** muy relacionado con el anterior, ante fases iniciales donde las probabilidades de éxito son remotas, las compañías requieren de un pulmón financiero elevado. No siempre es posible captar los fondos necesarios. El riesgo de no obtener financiación puede derivar en el abandono del desarrollo de un potencial compuesto, pues aunque una molécula esté superando con éxito cada una de las fases, sin recursos económicos no se pueden consolidar las siguientes fases, cada vez más costosas.
- ✓ **Regulatorio:** El desarrollo y comercialización de los productos dependen de la obtención o no de aprobación por parte de las autoridades sanitarias (FDA en EE.UU y EMA en Europa).
- ✓ **Marco Competitivo:** aún la industria farmacéutica está explorando con gran interés el nuevo espacio de la epigenética y por lo tanto crece la competencia, no todas las compañías del sector están especializadas en el mismo campo epigenético. Oryzon compite con el resto de agentes dedicados al campo de la Demetilasa, y está sujeto al riesgo que alguno de sus competidores desarrolle un fármaco eficiente para alguna diana antes que él. No obstante, es importante decir, que Oryzon es el agente con más familias de patentes en el campo de LSD1 y cuyos compuestos están en fases más avanzadas.
 

*Los inhibidores de LSD1 de Oryzon son pioneros en el campo de las demetilasas de histonas, con su principal fármaco oncológico que fue licenciado a Roche en 2014 y ORY-2001 en Fase I para enfermedades neurodegenerativas. Además, recientemente a nominado un tercer compuesto epigenético, también contra LSD1, como candidato preclínico para enfermedades huérfanas no oncológicas.*
- ✓ **Comercialización:** En este sentido, es importante diferenciar entre la externalización de la comercialización, en cuyo caso se delega el riesgo a la farmacéutica con quien se firma un acuerdo de colaboración. O por lo contrario, si la compañía decide desarrollar una molécula hasta la Fase IV, correspondiente a la comercialización, asume el riesgo de poder alcanzar el nivel de ventas esperado.
- ✓ **Partner adecuado:** es importante identificar grandes farmas con interés en la misma enfermedad que se estudia pero que no pueda/quiera invertir recursos en I+D y por lo tanto las dos compañías puedan complementarse. También es importante escoger según el posicionamiento y características concretas de la gran farma, es decir, no basta con que el potencial partner tenga interés. Además, la publicidad, la información hacia el sector es una inversión estratégica en cuanto agentes desconocidos podrían tener intereses con fin estratégico y contactar directamente.
- ✓ **Riesgo de liquidez:** el escaso volumen de negociación existente sobre los títulos de la compañía en el mercado genera un potencial riesgo en la compra y venta que podría afectar al precio de los mismos.

## 5. PRINCIPALES DATOS FINANCIEROS

- ✓ Coste financiación entre el 0 y 3%, siendo el coste medio de la deuda del 1,3%.
- ✓ Normativa contable española, sin capitalización de gastos de investigación, como IFRS.
- ✓ Cuentas auditadas por Grant Thornton desde 2003
- ✓ 31 millones de euros de financiación en Fondos Propios recibida desde sus inicios.
- ✓ En 2015, los gastos de Oryzon se destinaron a:



Miles de euros

- ✓ Las cifras muestran el cumplimiento del plan de negocio:

Concepto (millones €)	2015	2013-2015	1T 2016
Inversión en I+D	4,20	9,6	1,20
Patrimonio Neto	27,60	de 9 a 27,6	27,90
Efectivo + inv. fin c/p	21,70	de 2,2 a 21,7	29,00
Resultado neto	-1,00	3,9	-0,70
Endeudamiento fin. total	9,10	de 10,7 a 9,1	18,10

- ✓ Primer semestre del año 2016:
  - Inversión en I+D: 2,3M€ (0,5M€ en investigación y 1,8M€ en desarrollo)
  - Resultado neto del ejercicio (-2,8M€) acorde con la especificidad del modelo de negocio de la biotecnología.
  - Efectivo + inversiones financieras a corto plazo: 30M€.

### Cifra de negocios

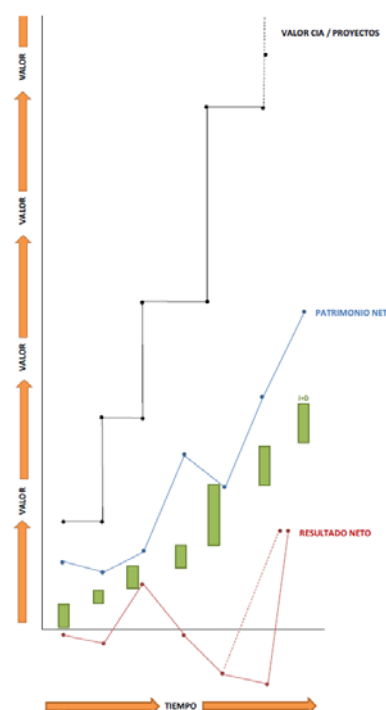
Desde 2014 hasta la actualidad, los ingresos de Oryzon provienen de dos acuerdos con Roche, siendo el más relevante cuantitativamente el correspondiente a la licencia del ORY-1001. El segundo acuerdo, firmado en un inicio por dos años, pero que ha sido renovado hasta 2017, incluye un programa de investigación colaborativa para comprender mejor el potencial de los inhibidores de LSD1 en oncología y hematología.

- ✓ En 2014, el acuerdo formalizado entre la Sociedad y Roche para el desarrollo y la comercialización de inhibidores de LSD1 para oncología, hematología y otras enfermedades generó unos ingresos en concepto de up-front de 17M\$, equivalentes a 13M€.
- ✓ En 2015, se alcanzó el hito vinculado a la finalización de la etapa de dosis múltiple ascendente (MDA) de su ensayo clínico de Fase I para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de ORY-1001, en pacientes con leucemia aguda refractarios o en recaída (LMA), mediante el establecimiento de una dosis recomendada de ORY-1001. El milestone cobrado correspondiente a la consecución de éste hito fue de 4M\$. Además, en 2015, en función del criterio de devengo, se contabilizaron en la partida de periodificaciones a corto plazo 360 mil euros correspondientes a ingresos anticipados por hitos alcanzados.

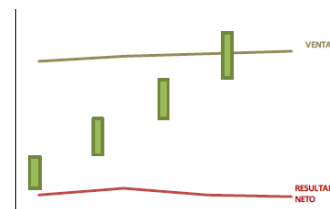
### Modelo de negocio del sector biotecnológico vs el farmacéutico

En el sector biotecnológico, las compañías evolucionan por fases diferenciadas y características, por ejemplo, hay un momento inicial de gran inversión y un momento final de sólo ingreso, pero por el camino, dependiendo como coincidan los ingresos de algunos fármacos y los gastos de potenciales moléculas los planes de negocio de una empresa biotecnológica pueden mal interpretarse si se analizan para un periodo único de un ejercicio económico.

#### Modelo Biotecnológico



#### Modelo Farmacéutico



#### Cuenta de pérdidas y ganancias

Miles de €	2013	2014	2015	1S2015	1S2016
Ventas	44	13.121	4.254	2.682	477
EBITDA	-682	10.839	142	716	-2.096
EBIT	-1.568	6.124	-233	570	-2.310

## Gastos

La partida de gastos más elevada en la cuenta de explotación de Oryzon para el ejercicio 2015 fue la de "otros gastos de explotación" que incluye, entre otros, los gastos en investigación y desarrollo de 2,6M€ y los gastos de servicios independientes asociados a las ampliaciones de capital y salida a bolsa del año 2015 que suman 1,4M€.

Otros gastos de explotación	2014	2015
Servicios exteriores:	-2.728.475	-4.690.990
<i>Servicios profesionales independientes</i>	-702.639	-1.420.202
<i>Servicios de investigación y desarrollo</i>	-1.108.286	-2.639.174
<i>Arrendamientos</i>	-343.331	-43.119
<i>Otros servicios</i>	-574.219	-588.495
Tributos	-186	-2.457
Pº, det y variación de provisiones op. Ciales.	0	-59.574
Otros gastos de gestión	-379	-2.457
<b>Total</b>	<b>-2.729.040</b>	<b>-4.755.478</b>

## Balance

El balance crece debido al incremento de (i) la tesorería por la nueva financiación adjudicada por entidades financieras; (ii) por la activación de gasto en inmovilizado intangible por gasto en desarrollo (*contabilizado previamente en la cuenta de resultados como trabajos realizados por la empresa para su activo*), y (iii) las nuevas inversiones financieras a corto plazo.

## Deuda

Oryzon ha adquirido nueva financiación bancaria durante el primer trimestre del ejercicio 2016 por cuantía de 10,5M€ por un período amortizable de 4-5 años, un año de carencia y tipos de interés que se sitúan por debajo del 3%. Estos préstamos han sido concedidos sin la constitución de garantías reales adicionales. A cierre del primer trimestre del ejercicio, el endeudamiento financiero total asciende a 18,1M€, correspondiente a entidades financieras y préstamos de entidades públicas.

## Inversión

Las inversiones de Oryzon corresponden esencialmente a la activación de gastos por desarrollo, pues según la normativa contable internacional (IFRS) el gasto por investigación no es activable, y se imputa directamente a la cuenta de resultados.

## Cash Flow

Los flujos de caja operativos de Oryzon dependen, como en todas las compañías biotech, del cobro de upfront, milestones y royalties de venta en un momento posterior. De ahí, que la generación de cash flow varíe mucho de un año al siguiente, y que salvo los ejercicios donde se contabiliza un hito importante el cash flow operativo sea negativo.

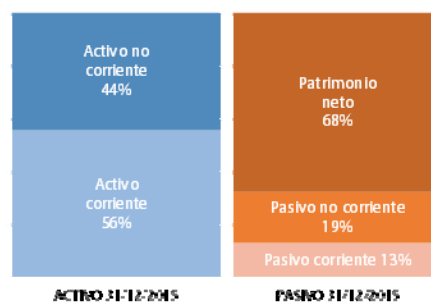
El Cash flow libre, además de lo anterior, está condicionado por el resto de recursos financieros que la Compañía pueda obtener como deuda financiera o ampliaciones de capital.

## Otros gastos de explotación

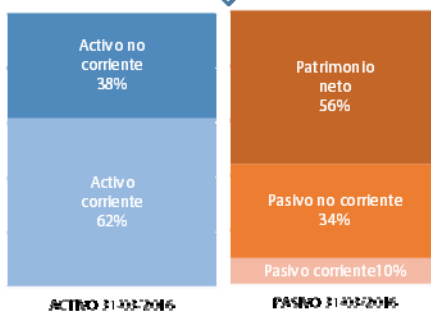
Otros gastos de explotación	2014	2015
Servicios exteriores:	-2.728.475	-4.690.990
<i>Servicios profesionales independientes</i>	-702.639	-1.420.202
<i>Servicios de investigación y desarrollo</i>	-1.108.286	-2.639.174
<i>Arrendamientos</i>	-343.331	-43.119
<i>Otros servicios</i>	-574.219	-588.495
Tributos	-186	-2.457
Pº, det y variación de provisiones op. Ciales.	0	-59.574
Otros gastos de gestión	-379	-2.457
<b>Total</b>	<b>-2.729.040</b>	<b>-4.755.478</b>

## Balance

Datos de Balance ('000€)	2013	2014	2015	1T2016
DFN	9.044	-184	-12.636	-10.853
Activos totales	22.979	26.058	40.731	49.732
Pasivos totales	13.975	12.165	13.138	21.868
Patrimonio neto	9.004	13.893	27.593	27.864
Ratio endeudamiento	0,61	0,47	0,32	0,44



El fondo de maniobra representa un 45% del Activo Corriente (13,5M€).



## Cash Flow

FCF ('000€)	2013	2014	2015	1T2016
EBITDA, neto de efecto impositivo	-608	10.759	133	-432
Mov't's en Circulante	128	573	568	-1.155
CAPEX	4.777	2.156	-3.030	-978
Cash-flow operativo	4.297	13.488	-2.329	-2.565
Cash-flow libre	-268	1.599	15.835	4.282

### Pérdidas y ganancias 2013 – 2017e

CUENTA DE RESULTADOS (000€)	2012	2013	2014	2015	1S2015	1S2016	2016e	2017e
<b>IMPORTE NETO DE LA CIFRA DE NEGOCIOS</b>	<b>465</b>	<b>44</b>	<b>13.121</b>	<b>4.254</b>	<b>2.682</b>	<b>477</b>	<b>954</b>	<b>974</b>
<i>Crec. Anual</i>		-91%	29866%	-68%		-82%	-78%	2%
Trabajos realizados por la empresa para su activo	3.888	2.317	2.415	2.931	1.722	1.785	2.985	3.500
Aprovisionamientos	-412	-183	-341	-358	-186	-167	-334	-341
<i>% s/ Ventas</i>		-418%	-3%	-8%	-7%	-35%	-35%	-35%
<i>Crec. Anual</i>		-55%	86%	5%		-10%	-7%	0%
<b>MARGEN BRUTO</b>	<b>3.942</b>	<b>2.177</b>	<b>15.195</b>	<b>6.827</b>	<b>4.218</b>	<b>2.095</b>	<b>3.605</b>	<b>4.133</b>
<i>% s/ Ventas</i>		4973%	116%	161%	157%	439%	378%	425%
<i>Crec. Anual</i>		-45%	598%	-55%		-50%	-47%	12%
Otros ingresos de explotación	56	143	56	32	12	1	1	1
Gastos de personal	-1.712	-1.146	-1.683	-1.962	-889	-1.157	-2.313	-2.360
<i>% s/ Ventas</i>		-2617%	-13%	-46%	-33%	-242%	-242%	-242%
<i>Crec. Anual</i>		-33%	47%	17%		30%	18%	2%
Otros gastos de explotación	-2.117	-1.856	-2.729	-4.755	-2.625	-3.036	-4.851	-4.948
<i>% s/ Ventas</i>		-4239%	-21%	-112%	-98%	-636%	-508%	-508%
<i>Crec. Anual</i>		-12%	47%	74%		16%	2%	2%
<b>EBITDA</b>	<b>168</b>	<b>-682</b>	<b>10.839</b>	<b>142</b>	<b>716</b>	<b>-2.096</b>	<b>-3.557</b>	<b>-3.173</b>
<i>% s/ Ventas</i>		-1557%	83%	3%	27%	-439%	-373%	-326%
<i>Crec. Anual</i>		-506%	-1689%	-99%		-393%	-2613%	-11%
Amortización del inmovilizado	-752	-933	-918	-897	-455	-435	-870	-870
Imputación de subv. de inmovilizado no financiero y otras	715	228	819	491	306	221	464	487
Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado	0	-186	-4.617	-24	0	0	0	0
Otros Resultados	-27	5	1	55	3	0	0	0
<b>RESULTADO DE EXPLOTACIÓN</b>	<b>104</b>	<b>-1.568</b>	<b>6.124</b>	<b>-233</b>	<b>570</b>	<b>-2.310</b>	<b>-3.963</b>	<b>-3.556</b>
<i>% s/ Ventas</i>		-3581%	47%	-5%	21%	-484%	-415%	-365%
<i>Crec. Anual</i>		-1604%	-491%	-104%	-345%	-505%	1601%	-10%
Ingresos financieros	100	37	176	38	17	16	40	40
Gastos financieros	-671	-353	-685	-653	-379	-493	-987	-1.016
Variación de valor razonable en instrumentos financieros	0	0	0	0	0	-118	0	0
Diferencias de cambio	-11	-1	458	62	2	-70	-70	0
Deterioro y resultado por enaj. de instrumentos financieros	-220	0	667	-169	-169	150	150	50
<b>RESULTADO FINANCIERO</b>	<b>-802</b>	<b>-317</b>	<b>615</b>	<b>-722</b>	<b>-528</b>	<b>-516</b>	<b>-867</b>	<b>-926</b>
<b>RESULTADO ANTES DE IMPUESTOS</b>	<b>-698</b>	<b>-1.885</b>	<b>6.739</b>	<b>-955</b>	<b>42</b>	<b>-2.826</b>	<b>-4.830</b>	<b>-4.482</b>
Impuesto de sociedades	90	89	-88	-37	-18	29	0	0
<i>% ISOC</i>		-5%	-1%	4%	-42%	-1%	0%	0%
<b>RESULTADO NETO</b>	<b>-608</b>	<b>-1.796</b>	<b>6.651</b>	<b>-992</b>	<b>24</b>	<b>-2.797</b>	<b>-4.830</b>	<b>-4.482</b>
<i>% s/ Ventas</i>		-4102%	51%	-23%	1%	-586%	-506%	-460%
<i>Crec. Anual</i>		195%	-470%	-115%		-11646%	387%	-7%



**Balance de situación 2013 – 2017e**

BALANCE DE SITUACIÓN (°000€)	2012	2013	2014	2015	1S2016	2016e	2017e
<b>Activo no corriente</b>	<b>24.971</b>	<b>20.128</b>	<b>16.059</b>	<b>18.050</b>	<b>19.455</b>	<b>19.954</b>	<b>20.154</b>
Inmovilizado intangible	21.208	15.825	12.928	15.188	16.651	17.151	17.351
Inmovilizado material	1.485	1.159	981	854	770	770	770
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a largo plazo	127	804	6	280	276	276	276
Inversiones financieras a largo plazo	105	207	500	64	64	64	64
Activos por impuesto diferido	2.046	2.134	1.645	1.664	1.694	1.694	1.694
<b>Activo corriente</b>	<b>3.808</b>	<b>2.851</b>	<b>9.999</b>	<b>22.681</b>	<b>31.499</b>	<b>23.526</b>	<b>15.949</b>
Existencias	19	2	9	4	10	12	14
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	977	663	704	940	1.362	1.362	1.362
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a corto plazo	0	0	0	19	10	10	10
Inversiones financieras a corto plazo	506	142	5.642	2.242	5.621	5.621	5.621
Periodificaciones a corto plazo	4	11	12	10	41	41	41
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	2.302	2.033	3.633	19.467	24.454	16.479	8.900
<b>Total activo</b>	<b>28.779</b>	<b>22.979</b>	<b>26.058</b>	<b>40.731</b>	<b>50.953</b>	<b>43.480</b>	<b>36.103</b>
<b>Total patrimonio neto</b>	<b>16.427</b>	<b>9.004</b>	<b>13.893</b>	<b>27.593</b>	<b>24.746</b>	<b>19.916</b>	<b>15.434</b>
Capital	236	236	236	1.139	1.423	1.423	1.423
Prima de Emisión	14.480	14.480	14.480	30.110	29.826	29.826	29.826
Reservas	-1.112	-1.112	-1.112	-2.766	-2.918	-2.918	-2.918
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	-215	-215	-1.711	-1.711	-1.749	-1.749	-1.749
Resultados de ejercicios anteriores	-1.442	-7.957	-9.753	-3.103	-4.095	-6.891	-11.721
Resultado del ejercicio	-608	-1.796	6.651	-992	-2.797	-4.830	-4.482
Otros instrumentos de patrimonio neto	0	0	0	-77	-40	-40	-40
Ajustes por cambios de valor	0	0	170	0	0	0	0
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.089	5.369	4.934	4.993	5.095	5.095	5.095
<b>Pasivo no corriente</b>	<b>10.008</b>	<b>11.251</b>	<b>8.196</b>	<b>7.841</b>	<b>20.575</b>	<b>19.127</b>	<b>14.132</b>
Provisiones a largo plazo	0	0	131	0	0	0	0
Deudas a largo plazo	7.841	8.995	6.420	6.177	18.881	17.434	12.439
Deudas con empresas del grupo y asociadas a largo plazo	122	122	0	0	0	0	0
Pasivos por impuesto diferido	2.046	2.134	1.645	1.664	1.694	1.694	1.694
<b>Pasivo corriente</b>	<b>2.343</b>	<b>2.724</b>	<b>3.969</b>	<b>5.297</b>	<b>5.633</b>	<b>4.437</b>	<b>6.537</b>
Deudas con empresas del grupo y asociadas a corto plazo	0	383	0	0	0	0	0
Provisiones a corto plazo	0	0	56	0	0	0	0
Deudas a corto plazo	1.519	1.719	2.670	2.895	4.091	2.895	4.995
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	824	622	1.243	2.041	1.384	1.384	1.384
Periodificaciones a corto plazo	0	0	0	360	158	158	158
<b>Total pasivo y capital propio</b>	<b>28.779</b>	<b>22.979</b>	<b>26.058</b>	<b>40.731</b>	<b>50.953</b>	<b>43.480</b>	<b>36.103</b>

**Cash Flow 2013 – 1S2016**

CASH FLOW ('000€)	2013	2014	2015	1S2016
EBIT	-1.568	6.124	-233	-2.310
- Impuestos sobre EBIT	74	-80	-9	24
+ Amortizaciones	933	918	897	435
- Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero y otras	-228	-819	-491	-221
- Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado	186	4.617	24	0
- Otros resultados	-5	-1	-55	0
<b>EBITDA, neto de efecto impositivo</b>	<b>-608</b>	<b>10.759</b>	<b>133</b>	<b>-2.073</b>
Movimientos en Circulante				
Movimientos Activo Existencias	17	-7	5	-6
Movimientos Activo Deudores y otr. cuentas a cobrar	314	-41	-236	-422
Movimientos Pasivo Acreedores comerciales	-203	621	799	-658
<b>Movimientos en Circulante</b>	<b>128</b>	<b>573</b>	<b>568</b>	<b>-1.086</b>
<b>Inversiones en inmovilizado (CAPEX)</b>	<b>4.777</b>	<b>2.156</b>	<b>-3.030</b>	<b>-1.814</b>
<b>Cash-flow operativo</b>	<b>4.297</b>	<b>13.488</b>	<b>-2.329</b>	<b>-4.972</b>
IS año en curso	15	-8	-28	5
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a largo plazo	-677	798	-275	4
Inversiones financieras a largo plazo	-102	-293	436	0
Activos por impuesto diferido	-89	490	-20	-29
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a corto plazo	0	0	-19	9
Inversiones financieras a corto plazo	365	-5.500	3.400	-3.380
Periodificaciones a corto plazo	-7	-1	3	-32
Provisiones a largo plazo	0	131	-131	0
Deudas a largo plazo	1.154	-2.575	-243	12.704
Deudas con empresas del grupo y asociadas a largo plazo	0	-122	0	0
Pasivos por impuesto diferido	89	-490	20	29
Deudas con empresas del grupo y asociadas a corto plazo	383	-383	0	0
Provisiones a corto plazo	0	56	-56	0
Deudas a corto plazo	200	951	225	1.196
Periodificaciones a corto plazo	0	0	360	-202
Movimientos Fondos Propios	608	1.796	-8.304	839
Movimientos PN	-6.235	-3.558	22.996	-890
Resultado Financiero	-317	615	-722	-516
Imputación de subv. de inmovilizado no financiero y otras	228	819	491	221
Deterioro y resultado enajenaciones Inmovilizado	-186	-4.617	-24	0
Otros resultados	5	1	55	0
<b>Cash-flow libre</b>	<b>-268</b>	<b>1.599</b>	<b>15.835</b>	<b>4.987</b>

## 6. VALORACIÓN

A continuación, se exponen diversos métodos de valoración:

### i. Valoración por descuento de flujos según potencial de mercado

Para cada una de las moléculas más avanzadas, esto es para ORY-1001 y ORY-2001, se han actualizado los potenciales flujos por ventas que Oryzon podría obtener de cada indicación, incluyendo a efectos de valoración aquellas indicaciones suficientemente desarrolladas (una vez superada la prueba de concepto, PoC). Las indicaciones incluidas son: AML (Acute Myeloid Leukemia), SCLC (Small Cell Lung Cancer) y SCD (Sickle Cell Disease) en relación con ORY-1001 y AD (Alzheimer Disease) y HD (Huntington Disease) en relación con ORY-2001.

Las variables utilizadas para valorar cada una de las indicaciones han sido:

- ✓ Potencial del mercado global y su crecimiento.

En relación con ORY-1001, hemos considerado un potencial mercado para AML de 932 millones de dólares en 2024, con una tasa de crecimiento medio hasta el 2032 de un 5%. Cuando hablamos de SCLC, nuestra hipótesis ha sido considerar un potencial mercado de más de 400 millones de dólares en el 2017 con una tasa media de crecimiento hasta el 2032 del 12,7%. Finalmente, para SCD el potencial mercado empleado para el año 2017 es de 200 millones de dólares, aplicando un crecimiento medio anual del mismo de un 6% hasta el 2032. Los datos han sido obtenidos a partir de investigaciones realizadas por GlobalData así como aportaciones de elaboración propia.

En relación con ORY-2001, hemos considerado un potencial mercado para AD de 9.500 millones de dólares en el 2017, aplicando una tasa media de crecimiento anual del 2,4% hasta el 2032. Finalmente, hemos empleado un potencial mercado para HD de 1.300 millones de dólares en 2020 con una tasa de crecimiento medio hasta el 2032 de un 2,40%. Los mercados potenciales empleados han sido obtenidos a través de las fuentes Global Industry Analytics y FierceBiotech. Los crecimientos de mercado han sido desarrollados haciendo uso del "Global Neurodegenerative Diseases Market 2015-2019" y elaboración propia.

- ✓ Cuota de mercado de Oryzon.

Haciendo uso de análisis y estudios estadísticos desarrollados sobre el mercado en cuestión, hemos aplicado unas cuotas de mercado para el ORY-1001 que van del 12 al 17% hasta el año 2032 siguiendo una ruta de crecimiento y decrecimiento en las distintas fases del ciclo de vida del potencial fármaco. Asimismo, para el caso del ORY-2001 hemos aplicado unas cuotas de mercado que van del 11 al 23% hasta el 2032, aplicando la misma metodología que para el caso del ORY-1001. Las cuotas de mercado empleadas están soportadas a través de G. Kalyanaram, "The order of entry effect in prescription (Rx) and over-the-counter (OTC) pharmaceutical drugs", International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing.

- ✓ Royalties cobrados por ventas.

Los royalties por ventas empleados en la valoración han sido del 15% para ambas moléculas y para todas las indicaciones incluidas en el análisis, siendo este porcentaje de dos dígitos tal y como se comenta anteriormente.

- ✓ Probabilidad de éxito según fase actual.

Las probabilidades de éxito dependen de la fase en la que se encuentran a día de hoy las moléculas, hemos basado nuestras hipótesis sobre investigaciones realizadas sobre el mercado en cuestión. En relación con ORY-1001, en el caso de AML hemos considerado una probabilidad de alcanzar el éxito de un 23,1% y para los casos de SCLC y SCD de un 6%. Cuando hablamos del ORY-2001, hemos aplicado un 10,4 % de probabilidad de éxito tanto para el AD como para el HD. Estas probabilidades han sido obtenidas a partir del ensayo "The order of entry effect in prescription (Rx) and over-the-counter (OTC) pharmaceutical drugs" elaborado por Gurumurthy Kalyanaram.

Además, dado que Oryzon ha manifestado en alguna ocasión que está estudiando el momento en el que licenciar la molécula ORY-2001, y es un hecho que ocurrirá con cierta seguridad debido a los elevados costes que supone realizar una fase III, la valoración incluye la hipótesis de recibir 20M\$ por upfront y 485M\$ en hitos alcanzados, además de unos royalties por ventas de un 15%. Estas hipótesis han sido desarrolladas basándonos en las transacciones de licenciado que se han llevado a cabo recientemente dentro del sector de neurodegenerativas.

Los flujos calculados, como se ha explicado, han sido actualizados con un wacc del 8,5% en el caso de ORY-1001 por tratarse de una molécula licenciada y al 19% para el caso del ORY-2001 por no estar licenciada todavía. Estas tasas de descuento son propias del sector.

Por lo tanto, la valoración de las moléculas de manera segregada quedaría de la siguiente manera:

Producto	Indicación	Probabilidad de éxito	Cuota de Mercado Máximo	Valor Actual (€M)
ORY-1001	AML	23,1%	17,0%	46,0
ORY-1001	SCLC	6,0%	17,0%	14,6
ORY-1001	SCD	6,0%	17,0%	8,5
ORY-2001	AD	10,4%	23,0%	87,6
ORY-2001	HD	10,4%	17,0%	8,3
<b>Total</b>				<b>165,1</b>

Para alcanzar el valor final de 156M\$ se ha tenido en cuenta los gastos necesarios en los que Oryzon deberá incurrir en relación con ORY -2001 hasta finalizar la Fase II, siendo el momento posible más tardío en el que su partner comercial asumiría el coste de las próximas fases de desarrollo. Además, se ha sumado la deuda financiera neta negativa de 7 millones de euros a cierre del primer semestre del año. Por lo tanto, el valor objetivo final corresponde a 5,48 euros/acción.

Concepto (ORY-1001 y ORY-2001)	Valor (M€)
+ Upfront	18
+ Milestones	71
+ Royalties ventas	76
<b>= Total</b>	<b>165</b>
- Gastos I+D	16
- DFN (30/06/2016) (Posición de caja mayor a la deuda financiera)	-7
<b>= Total</b>	<b>156</b>
÷ Nºacc	28.467.826
<b>= Precio objetivo</b>	<b>5,48€/acc</b>

## II. Valoración por operaciones de M&A de empresas comparables

Durante los últimos años, se han firmado varios acuerdos entre compañías dedicadas a la investigación y al desarrollo en el campo de la epigenética y grandes farmacéuticas con el fin de colaborar entre ellas y lanzar al mercado fármacos eficientes para diferentes indicaciones médicas.

Analizando las indicaciones en la que Oryzon tiene presencia, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, las transacciones realizadas en los últimos años han sido:

Compañía	Comprador	Fecha	Deal Value (\$M)	Upfront (\$M)	Milestones (\$M)	Indicación	Fase	Milestones Probabilizados (\$M)	Valoración Transacción (\$M)	Probabilidad de éxito
Tensha	Roche	ene-16	535	115	420	Cáncer	1 programa en Ph1	64	179	15,3%
Quantice	Celgene Corporation	abr-15	485	100	385	Cáncer	Varios en preclínica	23	123	6,0%
Epitherapeutics	Gilead Sciences	may-15	65	65	0	Cáncer	1 en preclínica	0	65	6,0%
Oncoethix	Merck	dic-14	365	100	265	Cáncer	1 programa en Ph1	41	141	15,3%
<b>Promedio</b>			<b>394</b>	<b>80</b>	<b>314</b>			<b>41</b>	<b>121</b>	
BNC75	Merck	jun-14	526	20	506	Neurodegenerativas	1 en preclínica	30	50	6,0%
Rodin Therapeutics	Biogen	ene-16	485	17	468	Neurodegenerativas	Varios en preclínica	28	45	6,0%
<b>Promedio</b>			<b>506</b>	<b>19</b>	<b>487</b>			<b>29</b>	<b>48</b>	

Los acuerdos en oncología se constituyen por un upfront mayor que los del campo de enfermedades neurodegenerativas y sin embargo los milestones presentan una situación opuesta. Esto, no es por otra razón, que por la elevada incertidumbre y desconfianza de las grandes farmas de obtener un fármaco eficiente para las enfermedades neurodegenerativas pero sin embargo, se premia todo avance realizado en un potencial fármaco para el cáncer.

Actualmente, la molécula de Oryzon ORY-1001, licenciada en 2014, se encuentra en fase II y por tanto su potencial interés es mayor, debido a que la probabilidad de éxito ha aumentado al 23,1%.

En cuanto a utilizar esta metodología para valorar ORY-2001 sería muy arriesgado, pues actualmente no existe un acuerdo comercial con ninguna farmacéutica y por lo tanto suponer las condiciones de una hipotética colaboración sería hacer demasiadas suposiciones. Oryzon ha explicado que se encuentra en búsqueda de partners comerciales, así como que está estudiando el momento idóneo de licenciar según la combinación entre riesgo-rentabilidad.

## III. Valoración por múltiplos de empresas comparables cotizadas

Dado la elevada volatilidad de las principales magnitudes financieras de las empresas biotech, principalmente porque los ingresos están sesgados por los upfront cobrados, no se puede valorar mediante múltiplos de cotización pues los cálculos están distorsionados por la estacionalidad y no reflejan adecuadamente el valor de mercado normalizado de las compañías.

## 7. ANEXO:

### El sector

Actualmente, se conocen dos generaciones de agentes terapéuticos epigenéticos.

Los primeros inhibidores, los HDACs son un tipo de enzimas que están implicadas en la eliminación de los grupos acetilo de lisina en las histonas. La FDA ha aprobado varios de estos inhibidores, por ejemplo el vorinostat (Zolinza) desarrollado por Merck &Co, aunque el problema de éstos radica en resultados poco favorables de seguridad (niveles de toxicidad e inflamación). A pesar de ello, algunos siguen en proceso de desarrollo para diferentes estados oncológicos.

La segunda generación de inhibidores son más selectivos y por el momento, pues no han sido desarrollados hasta fases finales y el más avanzado está en fase II, han obtenido mejores resultados en seguridad. Los inhibidores desarrollados por Oryzon corresponden a esta segunda generación.

La tendencia dentro del sector es el desarrollo de productos por parte de pequeñas empresas biotecnológicas, con la entrada de farmacéuticas en fases finales dentro de la evolución del producto para hacer uso de su capacidad comercializadora y sus recursos para continuar con los gastos de I+D. La entrada de estas compañías se realiza normalmente mediante acuerdos de colaboración (partnerships) en los que se establece un pago up-front junto con milestones y royalties por las ventas futuras. Asimismo, se están dando casos de opciones de compra por los que se paga una prima (correspondería a un pago up-front) que otorga el derecho a comprar por cuantías concretas a las empresas compradoras.

El mapa competitivo de la compañía, esencialmente dentro de la segunda generación de inhibidores quedaría de la siguiente manera:

COMPANY	COMPOUND	DESCRIPTION	INDICATION	STATUS
Reverlogix	RVX-208	BET bromodomain inhibitor	Atherosclerosis -Diabetes	Phase II b
Acetylon Pharmaceuticals	(ACY-1215) lic to Celgene	Oral selective HDAC6 inhibitor	Multiple myeloma (MM)	Phase I/II
Oryzon Genomics	ORY-1001 lic. to Roche	Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) inhibitor	Acute myelogenous leukemia (AML)	Phase I/IIa
	ORY-2001	LSD1-MAOB dual inhibitor	Alzheimer's Disease Other Neurodegenerative disorders	Phase I
Constellation Pharmaceuticals	CPI-1205	EZH2 inhibitor	lymphoma	Phase II
	CPI-0610	BET bromodomain inhibitor	Progressive Lymphoma AL, MDS, myeloproliferative neoplasms Multiple myeloma	Phase I
Epizyme	EPZ 6438 Tazemetostat	EZH2 inhibitor	non-Hodgkin B-cell lymphoma Synovial Sarcoma	Phase I/II IND / Phase I
	EPZ-5676 lic. to Celgene	HMT DOT1L inhibitor	MLL- AML	Phase I/II
Tensha Therapeutics	TEN-010	BET bromodomain inhibitor	Cancers including NUT midline carcinomas	Phase I

*\* Adquirida por Roche en Enero de 2016*

Epizyme es el principal competidor de la compañía con dos inhibidores: EZH2 focalizado en el linfoma non-Hodgkind en Fase II y un inhibidor DOTL1 en Fase I para la leucemia. Seguido por Constellation Pharmaceuticals que posee dos inhibidores, EZH2 y BET, que consiguen acabar de manera selectiva con células tumorales, y que se encuentran en Fase II y Fase I respectivamente.

## Disclaimer

Este documento, así como los datos, opiniones, estimaciones, previsiones y recomendaciones contenidas en el mismo, han sido elaborados por Solventis, A.V., S.A. (en adelante Solventis), y se facilita sólo a efectos informativos.

El contenido del presente documento representa el fruto del estudio, trabajo y experiencia de Solventis en los temas comentados. Ninguna parte de este documento puede ser (i) copiada, fotocopiada o duplicada en ningún modo, forma o medio, (ii) redistribuida o (iii) citada, sin el permiso previo por escrito de Solventis. El presente informe ha sido emitido conforme a la Legislación Española y, por lo tanto, su uso, alcance e interpretación deberán someterse a dicha Legislación. La distribución de este documento en otras jurisdicciones o para los residentes de otras jurisdicciones también puede estar restringido por la ley, por lo que las personas en posesión de este documento deberán informarse acerca de esto, y observar, dichas restricciones.

La información aquí contenida procede de fuentes públicas fiables y, aunque se ha tenido un cuidado razonable para garantizar que dicha información resulte correcta, Solventis no manifiesta que sea exacta y completa, y no debe confiarse en ella como si lo fuera. Solventis no ofrece ninguna garantía, expresa o implícita en cuanto a su precisión, integridad o corrección. Dicha información está sujeta a cambios sin previo aviso. Solventis no asume compromiso alguno de comunicar dichos cambios ni de actualizar el contenido del presente documento.

Todas las opiniones y estimaciones incluidas en el presente documento constituyen la visión técnica personal del analista/s en la fecha de su emisión, pudiendo ser modificadas sin previo aviso. El acierto por parte del analista/s en recomendaciones pasadas no garantiza el éxito de las futuras.

El presente documento no presta asesoramiento financiero personalizado. Ha sido elaborado con independencia de las circunstancias y objetivos financieros particulares de las personas que lo reciben. El inversor que tenga acceso al presente informe debe ser consciente de que los valores, instrumentos o inversiones a que el mismo se refiere pueden no ser adecuados para sus objetivos específicos de inversión, su posición financiera o su perfil de riesgo ya que éstos no han sido tomados en cuenta para la elaboración del presente documento, y que los resultados históricos de las inversiones no garantizan resultados futuros.

El presente documento no constituye, bajo ningún concepto, una oferta, invitación o solicitud de compra, venta, suscripción o negociación de valores o de otros instrumentos o de realización o cancelación de inversiones, ni puede servir de base a ningún contrato, compromiso o decisión de ningún tipo. Cualquier decisión de compra o venta debería adoptarse teniendo en cuenta la totalidad de la información pública disponible y no fundamentarse, exclusivamente, en el presente documento. Así mismo, cualquier decisión de inversión sobre los mismos deberá adoptarse de acuerdo al propio criterio del inversor y/o de los asesores que éste considere oportunos.

Solventis no asume responsabilidad alguna derivada de cualquier posible pérdida, directa o indirecta, que pudiera derivarse del uso de la información contenida en este documento. El inversor tiene que tener en cuenta que la evolución pasada de los valores o instrumentos o resultados históricos de las inversiones no garantizan la evolución o resultados futuros.

Solventis, así como sus consejeros, directores, empleados, clientes bajo un contrato de gestión, asesoramiento y/o intermediación, pueden (i) tener una relación comercial relevante con la Compañía a la que se refiere el presente documento; (ii) tener una posición directa o indirecta en cualesquiera de los valores o instrumentos emitidos por la Compañía; (iii) negociar con dichos valores o instrumentos por cuenta propia o ajena, incluso actuando como creador de mercado de los mismos u otorgando liquidez; (iv) disponer de derechos de cualquier tipo para la adquisición de valores emitidos por la Compañía analizada o vinculados directa y fundamentalmente a estos últimos; (v) proporcionar servicios de asesoramiento o servicios análogos dentro de su objeto social al emisor de los valores o instrumentos; (vi) tener intereses o llevar a cabo transacciones relacionadas con los valores, ya sea con carácter previo o posterior a la publicación del presente informe.

Los empleados de los departamentos de ventas u otros departamentos de Solventis pueden proporcionar comentarios de mercado, de forma verbal o escrita, o estrategias de inversión a los clientes que reflejen opiniones contrarias a las expresadas en el presente documento.

**Solventis A.V., S.A. ha mantenido y mantiene relaciones comerciales con Oryzon Genomics, S.A., que se concretan, en el momento de la publicación del presente documento, en la prestación de los servicios de Corporate Broking y Proveedor de Liquidez.**

**Sistema de recomendaciones:** El periodo al que se refiere la recomendación se establece entre seis meses y un año. Las recomendaciones son relativas a la cotización del valor a fecha de emisión del presente documento. Se establecen 3 tipos de recomendación.

- Comprar – Potencial revalorización del valor superior al 15%.
- Mantener – Evolución estimada del valor entre -15% y +15 %.
- Vender – Comportamiento estimado al menos del -15%.

Solventis A.V. es una empresa de servicios de inversión que está bajo la supervisión de la Comisión Nacional del Mercado de Valores (CNMV), y consta inscrita en el Registro de Empresas de Servicios de Inversión con el número 244.

**CONTACTOS:**

**Marta Traver**  
Corporate Finance  
Analista Financiera

T. (+34) 933 945 848  
mtraver@solventis.es

**Manuel González**  
Corporate Finance  
Analista Financiero

T. (+34) 932 009 578  
mgonzalez@solventis.es