

EQUITY RESEARCH: **ORYZON****Sector: BIOTECNOLÓGICO****Código SIBE: ORY.MC****Mercado Continuo de la bolsa Española**

13 Noviembre 2018; 17h

Información Bursátil

Ticker Bloomberg	ORY SM
Sector	Biotecnológico
Número de acciones*	39.123.224
Cotización 12/11/2018*	3,190 €
Capitalización 12/11/2018*	124.803.085 €
Free Float	70%
Precio objetivo	8,87/acc
Página web:	www.oryzon.com
ISIN:	ES0167733015

* A cierre de mercado

Fuente: Bloomberg

Empresa biofarmacéutica en fase clínica y líder europeo en el desarrollo de terapias basadas en epigenética para el tratamiento de enfermedades con elevadas necesidades médicas no resueltas.

Fundada en el año 2000 por Tamara Maes y Carlos Buesa, la empresa tiene su sede central en Barcelona, España. Con 40 empleados, está considerada como una compañía biofarmacéutica de referencia en España, cotizando en el mercado continuo.

ORYZON dispone de una fuerte plataforma tecnológica para la identificación de biomarcadores y validación de dianas para una variedad de enfermedades oncológicas y neurodegenerativas.

La estrategia de ORYZON es desarrollar compuestos pioneros en su clase, basados en la Epigenética, hasta completar estudios clínicos de Fase II, decidiendo en ese momento, caso por caso, si continúa su desarrollo a nivel interno u otorga licencias para las últimas fases de desarrollo y comercialización.

El programa LSD1 de ORYZON está cubierto por más de 20 familias de patentes, y ha dado lugar a dos moléculas en ensayos clínicos y una tercera en fase final preclínica. ORYZON cuenta además, con otros programas en curso para el desarrollo de inhibidores contra otras dianas epigenéticas.

Oryzon avanza con 5 ensayos en Fase IIA

Oryzon Genomics, S.A. (en adelante, Oryzon, la Sociedad o la Compañía) es una compañía biofarmacéutica de fase clínica centrada en la epigenética para el desarrollo de terapias en enfermedades graves para las que no se dispone de tratamientos adecuados. Actualmente, tiene **5 ensayos clínicos de Fase IIA** en marcha con sus dos moléculas más avanzadas, ladademstat (ORY-1001) y Vafidemstat (ORY-2001), y una tercera molécula, ORY-3001, lista para iniciar la fase clínica en cuanto la Sociedad disponga de recursos financieros "sobrantes" de los cinco ensayos de Fase II.

El calendario previsto de Oryzon prevé como siguientes hitos: (i) iniciar el reclutamiento de pacientes para los ensayos de ladademstat durante el 4T2018; (ii) obtener y publicar los primeros resultados del ensayo Reimagine sobre la agresividad de pacientes con algunas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas durante el 1S2019 y, (iii) resultados preliminares o avances de resultados del resto de ensayos en Fase IIA (Ethereal, Sateen, Alice y Clepsida) durante el ejercicio 2019. Este calendario supone un conjunto de hitos muy relevantes para la evolución del valor de Oryzon. De confirmarse resultados positivos en alguno de los ensayos, Oryzon incrementaría su valor de compañía, así como el apetito de las grandes farmas y, consecuentemente, aumentarían las opciones de acuerdos de licencia.

Por lo general, Oryzon ha cumplido con todos los objetivos establecidos en 2018, y tan sólo falta definir el ensayo para EEUU, aunque para el mismo no se fijó plazo de realización.

Tras la reciente ampliación de capital (13M€) y la caja que ya disponía la compañía (22,5M€ a 30 de Septiembre de 2018), Oryzon tiene buen pulmón financiero para afrontar tanto los gastos de estructura, como para avanzar los estudios de Fase IIA hasta iniciarse Fase IIB antes de licencia.

En cuanto a la valoración de Oryzon, a fecha actual, seguimos sin darle valor a la molécula ORY-3001 debido a que su desarrollo sigue vinculado a los recursos "sobrantes" del resto de ensayos más avanzados, por lo que esperamos a que la misma tenga prioridad o mayor protagonismo dentro del pipeline.

Aunque valoramos positivamente el último ensayo presentado por Oryzon (REIMAGINE) todavía no le damos valor económico, pues los próximos resultados, previstos para los próximos meses (1T2019), serán determinantes para el valor de este 5º potencial fármaco estudiado por la Compañía.

Respecto la última nota con fecha 21 de mayo de 2018, aumentamos el precio objetivo en un +7,9%, hasta los 347M€ valor compañía, equivalente a 8,87 euros por acción.

DISCLAIMER

Este documento, así como los datos, opiniones, estimaciones y previsiones contenidas en el mismo, han sido elaborados por Solventis, A.V., S.A. (en adelante, Solventis) a petición de Oryzon Genomics, S.A. (en adelante, Oryzon) quien encomienda a Solventis realizar el presente documento de manera remunerada, siendo por tanto un sponsor research.

El documento será entregado por Solventis a Oryzon para que pueda ser publicado en su web, así como facilitado a inversores interesados con efectos únicamente 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, estimaciones, proyecciones pronósticos y objetivos de precios incluidos 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 estimaciones pasadas no garantiza el éxito de las futuras.

El presente documento no ofrece 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. Asimismo, 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 A.V., S.A. ha mantenido y mantiene relaciones comerciales con Oryzon que se concretan, en el momento de la publicación del presente documento, en la prestación de los servicios de Corporate Broking. Asimismo, ha participado como colocador y coordinador global en una reciente ampliación de capital acelerada de la Compañía de fecha 26 de Octubre de 2018.

Adicionalmente, algunos de los consejeros, directores y empleados de Solventis y de sus clientes bajo un contrato de gestión y/o intermediación, así como las IIC gestionadas por Solventis SGIC, sociedad participada por Solventis A.V., mantienen una posición directa en acciones de la Compañía que en su conjunto supera el 0,5% de su capital.

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.

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

ÍNDICE

DISCLAIMER**PIPELINE**

1. Completo
2. Ensayos clínicos Fase IIA
3. Grado de cumplimiento objetivos establecidos

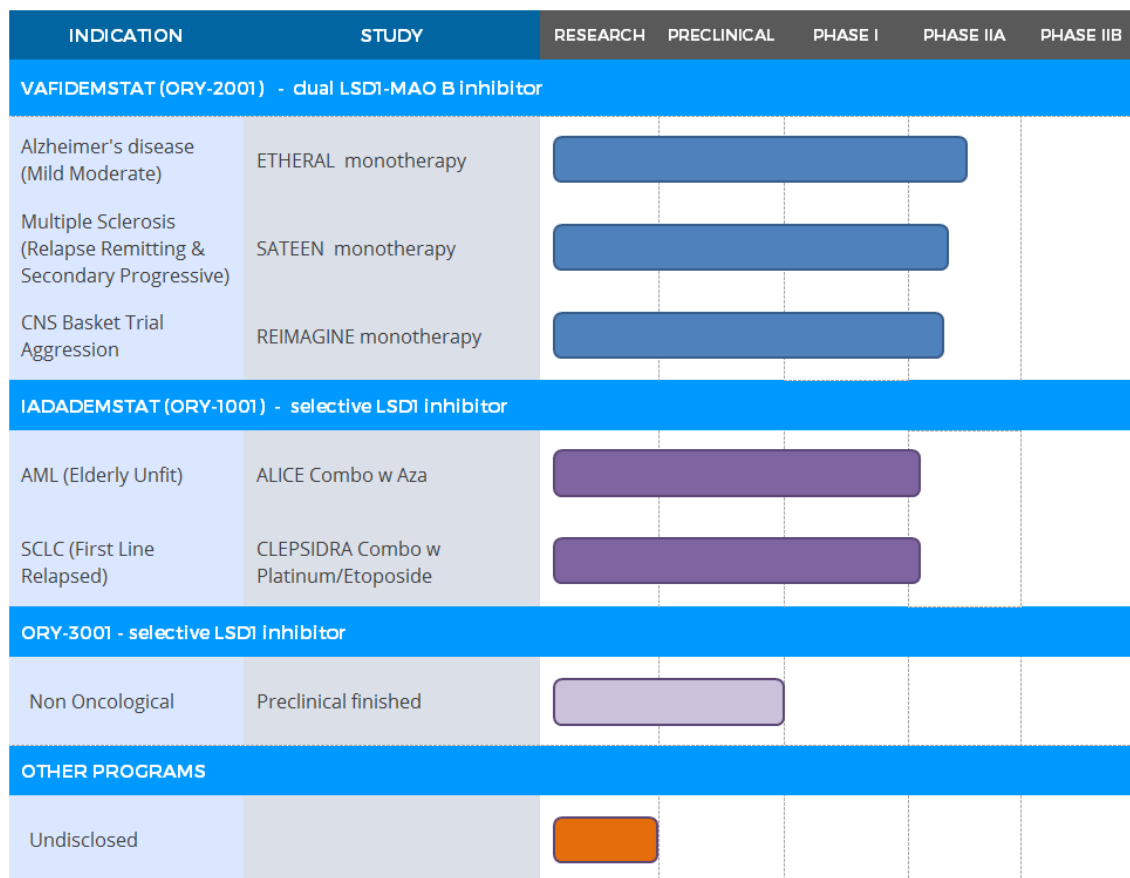
INFORMACIÓN FINANCIERA 3T2018

1. Balance de Situación
2. Pérdidas y Ganancias

COTIZACIÓN**ACTUALIZACIÓN VALORACIÓN****ANEXOS:**

1. Pipeline en Fase IIA
2. Últimos hitos de los ensayos en Fase IIA

PIPELINE - *Completo*



Fuente: web de Oryzon

Oryzon Genomics es una compañía biofarmacéutica de fase clínica centrada en la epigenética para el desarrollo de terapias en enfermedades graves para las que no se dispone de tratamientos adecuados.

Actualmente, tiene dos moléculas experimentales epigenéticas “first in class”, en **5 ensayos clínicos en humanos de Fase IIA** recogidos en este documento por ser los más avanzados y a los que Oryzon destina sus recursos actualmente. El resto de ensayos están todavía en fase incipiente, aunque la molécula ORY-3001 está preparada para iniciar Fase I en cuanto la Sociedad disponga de recursos financieros “sobrantes” de los cinco ensayos mencionados.

Oryzon es **pionera** en el desarrollo de **inhibidores de LSD1** en el campo de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, en el que está llevando a cabo tres ensayos clínicos de Fase IIA con la molécula Vafidemstat (ORY-2001) y en oncología dónde tiene dos ensayos con la molécula Iadademstat (ORY-1001). Recientemente TAKEDA ha anunciado el inicio de una Fase I en una indicación huérfana de CNS con su inhibidor de LSD1. Este es un *endorsement* de una gran multinacional a la tesis de la utilidad de los inhibidores de LSD1 en indicaciones CNS y, previsiblemente, incrementará el interés del resto de las *majors* en este programa de la compañía española.






PIPELINE – Ensayos clínicos Fase IIA

	ENSAYO	Aprobación FASE II-A	Reclutamiento		Avance resultado Fase II-A	Resultados Fase II-A	Status
VAFIDEMSTAT	ETHERAL <i>Alzheimer</i>		En curso 1º paciente mayo 2018	4T2018 - 1T2019	Jul – Nov 2019	6 meses después de los avances	En curso <i>Activamente reclutando pacientes en ESP, FRC y Reino Unido</i>
	SATEEN <i>Esclerosis múltiple</i>		En curso 1º paciente enero 2018	2018	3T2019	36 semanas de pre estudio + 24 de estudio completo	En curso <i>Avanzando con el reclutamiento y estudio hasta obtener resultados</i>
	REIMAGINE <i>Agresividad</i>		En curso 1º paciente en oct 2018	Fin reclutar en 1T2019	1T2019 + 2T2019	8 semanas por evaluación: (i) seguridad y tolerabilidad y (ii) eficacia	En curso <i>Avanzando con el reclutamiento y estudio hasta obtener resultados, los cuales según Oryzon darán información muy valiosa sobre el desarrollo clínico de Vafidemstat</i>
LADADEMSTAT	ALICE <i>Leucemia Mieloide Aguda</i>		En curso 1º paciente en nov 2018	Fin reclutar en 3T2019	2T2019	Previsto para el 4T2020	En curso <i>Se informará del inicio operativo</i>
	CLEPSIDRA <i>cáncer de pulmón de células pequeñas</i>		1º paciente en el 4T2018	Fin reclutar en 4T2019	2T2019	Previsto para el 1T2021	En curso <i>Se informará del inicio operativo</i>

Fuente: web de Oryzon y Solventis

- Ver en Anexo mayor detalle y explicación de cada uno de los ensayos.

PIPELINE - Grado de cumplimiento objetivos establecidos

Fecha	Objetivo establecido	Grado de cumplimiento
Marzo 2018	ORY-1001. Publicar resultados finales de Fase-I/IIA en pacientes con leucemia aguda que muestren un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, así como probar el mecanismo de acción biológico y una remisión completa del tipo CRi.	 Resultados positivos + Recuperación 100% molécula
Marzo 2018	Terminar el diseño e iniciar dos ensayos exploratorios de Fase IIA de ORY-1001 en combinación con otros agentes en leucemia de tipo AML-MDS y una nueva Fase IIA para cáncer de pulmón de célula pequeña. Previsión de iniciar ensayos en el 2S2018.	 Se concluye la preparación de los ensayos de Fase IIA + Autorización de las Agencias Regulatorias para iniciar los 2 ensayos
Abril 2018	<p>ORY-2001. Comenzar estudios exploratorios, así como mantenerse comprometida en explorar esta terapia epigenética en otros trastornos neurodegenerativos además de en el Alzheimer.</p> <p>El calendario previsto para el estudio ETHERAL es reclutar el primer paciente en el 1º cuatrimestre del año 2018 y el último en el primero del 2019, con el objetivo de finalizar el estudio a finales de 2019.</p> <p>Recibir próximamente la aprobación de las Agencias regulatorias correspondientes para iniciar el ensayo Eternal en Francia y Reino Unido. Así como lanzar un estudio gemelo en EEUU en los próximos meses.</p>	 Aprobación de las Agencias Regulatorias e inicio del reclutamiento de pacientes. El ensayo está en curso operativamente en España, Francia y UK  Pendiente ultimar el ensayo de EEUU, así como solicitar su aprobación
Abril 2018	No hay calendario público para el estudio SATEEN pero la compañía ha manifestado que lo ha iniciado y está en marcha en 9 hospitales diferentes.	 Reclutamiento y ensayo en curso hasta obtener resultados

INFORMACIÓN FINANCIERA 3T2018 - Balance de Situación

A 30 de Septiembre de 2018, Oryzon disponía de 22,5M€ en **efectivo e inversiones financieras** para financiar durante los próximos trimestres el desarrollo de sus principales programas científicos, sus costes de estructura y el servicio de la deuda.

En el último informe, reflexionamos sobre el pulmón financiero de la compañía, indicando que Oryzon disponía de suficientes recursos hasta 2019. A partir de ahí, al objeto de cubrir su necesidades financieras, debería recurrir a nueva financiación mediante una ampliación de capital, refinanciación o ampliación de deuda, licenciar alguna molécula u otra operación financiera.

BALANCE A 30 DE SEPTIEMBRE DE 2018

ACTIVO	30.09.2018	31.12.2017
ACTIVO NO CORRIENTE	29.845.480	24.913.645
Inmovilizado intangible	27.378.766	22.457.756
Desarrollo	27.355.299	22.429.203
Aplicaciones informáticas	23.467	28.553
Inmovilizado material	664.568	638.279
Instalaciones técnicas y otro inmovilizado	664.568	638.279
Inversiones financieras a largo plazo	67.113	66.748
Instrumentos de patrimonio	41.000	41.000
Otros activos financieros	26.113	25.748
Activos por impuesto diferido	1.735.033	1.750.862
ACTIVO CORRIENTE	26.432.845	36.130.092
Existencias	148.147	7.276
Comerciales	148.147	7.276
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	3.534.283	856.696
Deudores varios	383.290	306.251
Personal	450	900
Activos por impuesto corriente	2.561.387	2.859
Otros créditos con las Administraciones Públicas	589.157	546.686
Inversiones financieras a corto plazo	141.556	213.183
Créditos a empresas		71.627
Otros activos financieros	141.556	141.556
Periodificaciones a corto plazo	106.769	102.604
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	22.502.090	34.950.334
Tesorería	22.502.090	34.950.334
TOTAL ACTIVO	56.278.325	61.043.737

INFORMACIÓN FINANCIERA 3T2018 - Balance de Situación

Tras la **ampliación de capital (13M€)** suscrita recientemente, el pulmón financiero de la compañía aumenta, proporcionando recursos financieros suficientes para concluir los ensayos en curso de Fase IIA, siempre que no existan demoras significativas en el desarrollo, pues se trata de ensayos complejos y de larga duración. Con la última entrada de capital, Oryzon podría avanzar los estudios actuales hasta iniciarse fase IIB antes de licencia.

PATRIMONIO NETO Y PASIVO	30.09.2018	31.12.2017
PATRIMONIO NETO	33.961.819	34.432.020
Fondos propios	28.756.720	29.179.435
Capital	1.708.070	1.708.070
Capital suscrito	1.708.070	1.708.070
Prima de emisión	47.760.319	47.760.319
Reservas	(4.009.184)	(4.009.184)
Legal y estatutarias	47.182	47.182
Otras reservas	(4.056.366)	(4.056.366)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(1.539.745)	(1.539.745)
Resultados de ejercicios anteriores	(14.740.025)	(9.542.866)
(Resultados negativos de ejercicios anteriores)	(14.740.025)	(9.542.866)
Resultado del ejercicio	(422.715)	(5.197.159)
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.205.099	5.252.585
PASIVO NO CORRIENTE	12.436.284	17.915.474
Provisiones a largo plazo	205.386	123.033
Obligaciones por prestaciones a largo plazo al	205.386	123.033
Deudas a largo plazo	10.495.865	16.041.579
Deuda con entidades de crédito	7.799.148	13.107.596
Otros pasivos financieros	2.696.717	2.933.984
Pasivos por impuesto diferido	1.735.033	1.750.862
PASIVO CORRIENTE	9.880.222	8.696.243
Deudas a corto plazo	8.094.850	7.353.619
Deuda con entidades de crédito	7.272.749	6.385.271
Otros pasivos financieros	822.101	968.348
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	1.785.372	1.342.624
Proveedores	1.253.595	820.250
Personal (remuneraciones pendientes de pago)	301.474	278.203
Otras deudas con las Administraciones Públicas	230.304	244.171
TOTAL PATRIMONIO NETO Y PASIVO	56.278.325	61.043.737

Fuente: web de Oryzon

INFORMACIÓN FINANCIERA 3T2018 – Pérdidas y Ganancias

Durante los primeros 9 meses de 2018, Oryzon ha **invertido 5,4M€ para impulsar su portfolio**. Concretamente ha destinado 4,9M€ al desarrollo y 0,5M€ a la investigación de programas en fases más tempranas.

En cuanto al desarrollo, se han concluido los diseños y las solicitudes, habiendo recibido la autorización de las Agencias Regulatorias para iniciar cinco ensayos de Fase IIA. Todos ellos han incurrido en reclutamiento de pacientes y están en curso (menos Clepsidra, pendiente iniciar reclutamiento). Además, se ha finalizado la fase preclínica de la molécula ORY-3001 para indicaciones no oncológicas, finalizando positivamente la toxicología regulatoria necesaria para obtener la autorización de iniciar estudios clínicos.

Los **ingresos** al cierre del tercer trimestre del año ascienden a 5,2M€ proviniendo 4,9M€ de activaciones de I+D (*contablemente trabajos realizados para el inmovilizado*) y 0,3M€ de subvenciones.

El **Resultado de ejercicio** del 3T2018 es de 0,4M€, superior en 3,5M€ al del mismo periodo del año anterior debido al incremento de activaciones de I+D y al haber monetizado las deducciones fiscales que se destinarán en su totalidad a financiar los ensayos clínicos de las dos principales moléculas ladademstat y Vafidemstat.

CUENTA DE RESULTADOS DEL TERCER TRIMESTRE DE 2018

	30.09.2018	30.09.2017
OPERACIONES CONTINUADAS		
Importe neto de la cifra de negocios:	-	16.764
Prestaciones de servicios	-	16.764
Trabajos realizados por la empresa para su activo	4.926.096	3.574.856
Aprovisionamientos:	(191.440)	(191.983)
Consumo de mercaderías	(191.440)	(191.983)
Otros ingresos de explotación:	456	6.500
Subvenciones de explotación incorporadas al resultado del	456	6.500
Gastos de personal:	(2.267.988)	(2.125.385)
Sueldos, salarios y asimilados	(1.935.202)	(1.814.904)
Cargas sociales	(332.786)	(310.481)
Otros gastos de explotación	(4.985.229)	(4.169.591)
Servicios exteriores	(4.969.366)	(4.154.060)
Tributos	(15.283)	(15.531)
Otros gastos de gestión corriente	(581)	-
Amortización del inmovilizado	(109.316)	(622.613)
Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero y otras	284.049	330.636
Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado	(3.766)	-
Resultados por enajenaciones y otros	(3.766)	-
Otros resultados	30.082	407
	(2.317.056)	(3.180.409)
RESULTADO DE EXPLOTACIÓN		
Ingresos financieros:	3.189	44.260
De participaciones en instrumento de patrimonio		
De valores negociables y otros instrumentos financieros	3.189	44.260
De terceros	3.189	44.260
Gastos financieros:	(658.833)	(627.031)
Por deudas con empresas del grupo y asociadas		
Por deudas con terceros	(658.833)	(627.031)
Diferencias de cambio	4.426	(149.036)
Deterioro y resultado por enajenaciones de instrumentos		-
RESULTADO FINANCIERO	(651.217)	(731.807)
RESULTADO ANTES DE IMPUESTOS	(2.968.274)	(3.912.217)
Impuestos sobre beneficios	2.545.559	16.908
RESULTADO DEL EJERCICIO	(422.715)	(3.895.309)

Fuente: web de Oryzon

COTIZACIÓN

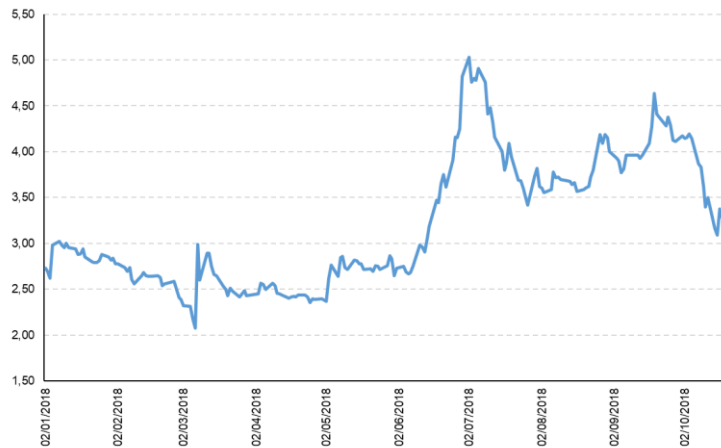
Desde nuestra última publicación, el accionariado de Oryzon ha variado principalmente, debido a que durante los últimos meses, uno de los accionistas significativos, el fondo Najeti, deshizo su posición. Esta venta se ha producido en mercado, aumentando considerablemente el free float de la Compañía.

Evolución cotización Oryzon e índices de referencia (Periodo del 1 de enero a 15 de octubre de 2018)



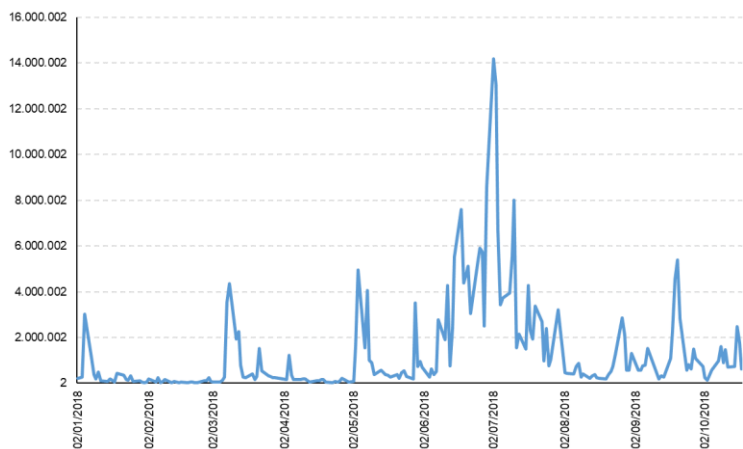
Fuente: Bloomberg y Solventis

Cotización de Oryzon (€/acc) (Periodo del 1 de enero a 15 de octubre de 2018)



Fuente: Bloomberg y Solventis

Efectivo negociado (Periodo del 1 de enero a 15 de octubre de 2018)



Fuente: Bloomberg y Solventis

ACTUALIZACIÓN VALORACIÓN

Desde la última valoración, Oryzon ha recibido la aprobación de las Agencias Regulatorias correspondientes para empezar con los ensayos clínicos diseñados, por lo que sitúa sus 2 fármacos más avanzados en 5 ensayos de Fase IIA, hito que tiene impacto en la valoración en cuanto aumenta la probabilidad acumulada de éxito aplicada en algunas moléculas.

Molécula	Indicación	Probabilidad
IADADEMSTAT	AML - Leucemia	15,0%
	SCLC - Cáncer pulmón	7,4%
VAFIDEMSTAT	AD - Alzheimer	16,1%
	MS - esclerosis múltiple	17,3%

Relacionado con el inicio de Fase II, se aumenta el potencial royalty por venta de ser cobrado tras licenciar las moléculas del 15% al 18%, y se actualizan al alza los upfront de cada una de las moléculas de acuerdo al informe sectorial publicado recientemente de Chris Morrison 2017-2018.

Molécula	Upfront
IADADEMSTAT	207Me
VAFIDEMSTAT	110 M€

Otra variable que incrementa la valoración, es la cuota de mercado que Oryzon podía alcanzar en cada indicación según el informe sectorial de previsiones 2018 de EvaluatePharma's World Preview e información de mercado publicada por Globatada .

Molécula	Indicación	Cuota
IADADEMSTAT	AML - Leucemia	26%
	SCLC - Cáncer pulmón	26%
VAFIDEMSTAT	AD - Alzheimer	23%
	MS - esclerosis múltiple	14%

La Sociedad ha recibido 13M€ de inversores internacionales y nacionales que amplían su pulmón financiero, permitiendo que se concluyan los estudios mencionados, salvo contratiempos relevantes, y hacer frente a los gastos recurrentes de la actividad. Esta variable reduce la DFN y también tiene un impacto al alza en la valoración.

En otro sentido se actualiza, según la información facilitada por la compañía a la prensa, los próximos gastos de I+D previstos, así como se incorpora un gasto por estructura por los mismos años proyectados que las moléculas. El gasto en I+D será de 20 millones de euros aproximadamente, destinando 10M€ al estudio de Alzheimer y 3M€ a cada uno de los otros ensayos en curso.

El último ajuste realizado, pero uno de los más relevantes, corresponde a la corriente de flujos, la cual ha sido ajustada de acuerdo a las previsiones publicadas por Oryzon durante los últimos meses. Básicamente, se ha ajustado según la duración de las Fase IIA que está desarrollando la compañía.

En cuanto al ajuste por liquidez se reduce del 22% al 20% principalmente por dos motivos, aunque están relacionados: (i) aumento del free float tras la última ampliación de capital ya que los inversores son minoritarios y (ii) desinversión de Najeti (ex accionista significativo) que también incrementa el free float pero además, refleja la liquidez del valor ya que su participación ha sido adquirida por minoritarios, habiéndose producido la venta en mercado, sin dar lugar al remplazo de una accionista significativo por otro.

ACTUALIZACIÓN VALORACIÓN

Valoramos positivamente, aunque no alocamos valor económico todavía, el último ensayo presentado por Oryzon (REIMAGINE), debido a que los primeros resultados significativos estarán disponibles en los próximos meses (1T2019), y desde una posición conservadora nos decantamos por otorgarle valor en cuanto se concluya dicho estudio.

Así mismo, seguimos sin dar valor a la tercera molécula ORY-3001 para la Anemia falciforme, pues a pesar de haberse concluido la fase preclínica y estar en disposición de iniciar Fase I, la compañía sigue vinculando su desarrollo a los recursos financieros disponible tras abastecer las necesidades de los anteriores ensayos, por lo que hasta que no tenga prioridad o tenga mayor protagonismo en la cartera de la Sociedad mantenemos valor 0 por prudencia.

La siguiente tabla recoge la valoración por cada molécula, así como el último valor otorgado en mayo de 2018 por Solventis:

Molécula	Indicación	Precio objetivo Mayo'18 (M€)	Precio Objetivo Nov'18 (M€)	Precio Objetivo Nov'18 (€/acc)
IADADEMSTAT	AML - Leucemia	70,21	88,86	2,27
	SCLC - Cáncer pulmón	61,93	79,33	2,03
VAFIDEMSTAT	AD - Alzheimer	137,63	170,14	4,35
	MS - esclerosis múltiple	110,11	146,16	3,74
Valor total moléculas		379,87	484,49	12,38
Gastos estructurales + I+D		-27,44	-67,85	
DFN 30.06.2018		9,44	4,05	
Ampl.k 29.10.18		0,00	13,00	
Valor objetivo		361,58	433,69	11,09
Ajuste liquidez (%)		22,30%	20,00%	
Ajuste liquidez (M€)		-80,63	-86,74	
Precio objetivo		280,94	346,95	8,87

Respecto la última nota con fecha 21 de mayo de 2018, aumentamos el precio objetivo en un +7,9%, hasta los 347M€ valor compañía.

A continuación, se muestra la evolución de precio objetivo al que Solventis ha valorado a Oryzon desde el año 2016:

Fecha valoración	Valor objetivo (€/acc)
sep-16	5,48
ene-17	9,79
nov-17	7,66
may-18	8,22
nov-18	8,87

Fuente: Solventis

Esta previsto que Solventis actualice el valor próximamente, en cuanto se publiquen los resultados del ensayo Reimagine previsto para finales del primer trimestre de 2019.

ANEXO I – PIPELINE EN FASE IIA

La siguiente información ha sido extraída de las notas de prensa y presentaciones corporativas publicadas por la compañía en su página web.

VAFIDEMSTAT (ORY-2001):

- Vafidemstat es una pequeña molécula oral en desarrollo para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC) como el Alzheimer (EA) y la Esclerosis Múltiple (EM). El compuesto está siendo ensayado en 3 estudios de Fase IIA .
- Es un fármaco oral patentando por Oryzon que cruza la barrera hematoencefálica llegando al cerebro donde inhibe selectivamente los enzimas LSD1 y MAOB, que son un modulador epigenético. Regula la metilación de histonas y modula los patrones de expresión génica.
- Carlos Buesa, presidente y director ejecutivo de Oryzon, comentó que Vafidemstat es una molécula epigenética pionera a nivel mundial en el campo de las enfermedades del Sistema Nervioso, no solo neurodegenerativas sino también psiquiátricas.
- Los enfoques epigenéticos, que se centran en la producción de cambios en los patrones de expresión genética en células del cerebro, pueden jugar un papel importante en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, y son precisamente sobre estos enfoques donde la industria farmacéutica está prestando más interés.
- En modelos preclínicos, Vafidemstat exhibe una eficacia muy rápida, potente y duradera, además, actúa a diferentes niveles, reduciendo el deterioro cognitivo, la pérdida de memoria y la neuro inflamación y además, ejerce efectos neuro protectores.
- En pacientes con Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos, el deterioro cognitivo a menudo se acompaña de episodios de agitación, agresión, psicosis, apatía y depresión. En estudios preclínicos, ORY-2001 no solo restaura la memoria, sino que reduce la agresividad exacerbada de los ratones SAMP8, un modelo animal de EA, a niveles normales y también reduce la evitación social e incrementa la sociabilidad en diferentes modelos murinos. Por lo que son varios los experimentos que sugieren que ORY-2001 actúa como un fármaco modificador de la enfermedad.

Ensayo I – SATEEN

- Diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado de tres brazos paralelos, uno con placebo y dos con dosis activas, de 36 semanas de duración para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001.
- Se lleva a cabo en diferentes hospitales españoles.
- Aplicado en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante (RRMS) y esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS).
- Indicación:
 - ✓ Esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que se ocasiona por ataques inflamatorios recurrentes sobre el SNC debido a un mal funcionamiento del sistema inmunológico que conduce a discapacidad neurológica.
 - ✓ Los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que la prevalencia mundial es de 30 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia estimada es de aproximadamente 2,5 casos por 100.000 habitantes.
 - ✓ La EM afecta a aproximadamente 2,5 millones de personas en todo el mundo cada año y es la enfermedad neurológica más debilitante en adultos jóvenes.

Ensayo II – ETHERAL

Por sus iniciales inglesas de “Epigenetic THERapy in ALzheimer’s disease”.

- Ensayo clínico de Fase IIA con ORY-2001 en enfermedad de Alzheimer (EA).
- Es el segundo estudio de Fase IIA iniciado en enfermedades del Sistema Nervioso con esta molécula.
- Diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado de tres brazos paralelos, uno con placebo y dos con dosis activas, de 24 semanas de duración para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio leve y moderado.
- En el ensayo se medirán también los niveles de diversos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Además, añade como objetivos secundarios las diferentes dimensiones que se manifiestan en los pacientes de esta enfermedad, las alteraciones del comportamiento como la agresividad y la desconexión social.
- Se reclutará a 150 pacientes (125 en EU).
- Aunque está previsto que se lleve a cabo en diferentes hospitales europeos (españoles, franceses e ingleses), la Compañía prepara también un estudio gemelo para realizar en EEUU, donde está estimado reclutar unos 25 pacientes.
- Indicación:
 - ✓ Alzheimer. La demencia afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo, robando a los pacientes lenta pero progresivamente sus recuerdos, habilidades y sus patrones de conducta. Si bien hay más de 100 formas de demencia, la más común es la enfermedad de Alzheimer (EA) que representa el 50-60% de todos los casos de demencia.
 - ✓ En estos momentos, hay 105 fármacos experimentales en desarrollo clínico para el tratamiento de EA, de los cuales 25 están en 29 ensayos de Fase I, 52 en 68 ensayos de Fase II y 28 en 42 ensayos de Fase III (Cumplings et al 2017 <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.05.002>).
- Declaraciones de expertos:
 - ✓ Roger Bullock, Director Médico de Oryzon, ha comentado que *el inicio del reclutamiento en el Reino Unido es crucial para cumplir el calendario previsto, pues sus especialistas tienen una sólida tradición para estar a la vanguardia de la investigación clínica innovadora, particularmente en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. De hecho, la Compañía espera que los siete centros del Reino Unido desempeñen un papel central en la ejecución y en el análisis de los resultados de este estudio.*

Ensayo III – REIMAGINE

- Estudio de brazo único, abierto, de 8 semanas de tratamiento para evaluar la seguridad y eficacia de Vafidemstat (ORY-2001) en pacientes con episodios de agresividad de dos enfermedades neurodegenerativas (demencia de cuerpo de Lewy (DCL) y enfermedad de Alzheimer (EA)) y tres enfermedades psiquiátricas (Síndrome del espectro Autista (ASD), trastorno límite de la personalidad (TLP) y Síndrome de hiperactividad y déficit de atención adulto (THDA)).
- El ensayo incluirá 6 pacientes de cada indicación.
- Se llevará a cabo en España en el hospital Valle de Hebrón en Barcelona.
- Estudios preclínicos con Vafidemstat sugieren que estas alteraciones de comportamiento podrían compartir mecanismos comunes, que podrían responder a aproximaciones epigenéticas.
- Indicación:
 - ✓ La agresividad se presenta de forma común en pacientes de muchas patologías neurológicas y psiquiátricas.

- Declaraciones de expertos:

- ✓ El Dr. José Antonio Ramos-Quiroga, jefe del Servicio de Psiquiatría del hospital Valle-Hebrón e Investigador Principal del estudio, ha declarado: *"Vafidemstat, con su novedoso mecanismo de acción y los resultados obtenidos en modelos animales, despierta esperanzas para su aplicación en humanos. Si los resultados preclínicos se replican en el estudio REIMAGINE, este medicamento será una gran ayuda para los pacientes y sus familias"*.
- ✓ Roger Bullock, Director Médico de Oryzon, comentó: *"Las alteraciones de comportamiento como la agresividad se presentan de forma común en pacientes de muchas patologías neurológicas y psiquiátricas. REIMAGINE abre un nuevo camino para evaluar las aplicaciones epigenéticas en enfermedades humanas."*
- ✓ El Dr. Carlos Buesa, CEO de Oryzon, ha comentado: *"Esta larga alianza con el Hospital Valle de Hebrón y Oryzon pone de manifiesto el vigoroso entramado de colaboración que se ha establecido en los últimos años en el ecosistema biomédico español y permite a los investigadores españoles desarrollar medicamentos experimentales nuevos en su género."*

IADDEMSTAT (ORY-1001)

- Es una pequeña molécula oral, que actúa como inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima epigenética LSD1 (Lysine Specific Demethylase-1) y tiene un potente efecto diferenciador en los cánceres hematológicos (ver Maes et al., Cancer Cell. 2018 Mar 12;33(3):495-511.e12. doi: 10.1016/j.ccell.2018.02.002.).
- Iadademstat fue el primer inhibidor selectivo de LSD1 aprobado para iniciar estudios clínicos en seres humanos en todo el mundo.
- Más allá de las enfermedades hematológicas tumorales, la inhibición de LSD1 ha sido propuesta como una aproximación terapéutica válida en algunos tumores sólidos como el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).
- Oryzon ha recibido la autorización para llevar a cabo un estudio de Fase IIA de Iadademstat en combinación con azacitidina en leucemia mieloide aguda (estudio ALICE) y un estudio de Fase IIA de Iadademstat en combinación con platino / etopósido en CPCP (estudio CLEPSIDRA).
- Un primer ensayo clínico de Fase I/IIa de Iadademstat en pacientes de leucemia aguda refractarios y en recaída demostró la seguridad y buena tolerabilidad del fármaco y señales preliminares de actividad antileucémica incluida una CRi (manuscrito en preparación).
- Carlos Buesa presidente y director ejecutivo de Oryzon comenta que *Iadademstat es una molécula con un claro potencial, que ahora empiezan a comprender como tal, como se puede ver por las recientes publicaciones que exploran la conexión de la inhibición de la LSD1 con la Inmuno-oncología.*
- La literatura médica sigue sugiriendo un papel relevante para los inhibidores de LSD1. Recientemente, se han publicado conexiones entre mecanismos inmunológicos de control del cáncer (I-O) y LSD1 que amplían aún más el potencial clínico de LSD1. Una de estas publicaciones describe que la inhibición de LSD1 mejora la respuesta antitumoral del sistema inmunitario y, en modelos de melanoma, elimina la resistencia a la terapia con anticuerpos PDL-1, un agente estrella de la actual Inmuno-Oncología, aprobado para su uso en varios tipos de tumores. (ver Sheng et al., Cell. 2018 Jun 18. pii: S0092-8674(18)30715-3. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.052. [Epub ahead of print]).
- Roger Bullock, director médico de Oryzon, comentó que *la respuesta al cáncer pasa por las combinaciones de diferentes fármacos. En estudios preclínicos la combinación de Iadademstat con Azacitidina ha arrojado resultados prometedores.*

Ensayo I – ALICE

Por sus iniciales inglesas de “an AML trial with LSD1i in Combination with azacitidine in the Elderly”

- Ensayo en LMA inhibiendo LSD1 en combinación con Azacitidina en pacientes mayores.
- Diseñado como un estudio de brazo único, abierto y en combinación con el tratamiento estándar Azacitidina.
- Está dividido en dos partes: (i) optimizar la dosis de la combinación y (ii) evaluar la eficacia de la misma.
- Contempla reclutar alrededor de 36 pacientes.
- En el ensayo se medirán las respuestas clínicas, la rapidez de las mismas y su duración, así como la supervivencia media de los pacientes.
- Se llevará a cabo en dos hospitales españoles, La Fe de Valencia y Valle de Hebrón en Barcelona.
- Se realizará en pacientes recién diagnosticados de LMA de avanzada edad que no son elegibles para terapia convencional.

Ensayo II - CLEPSIDRA

Por sus iniciales inglesas de “A Combination trial of LSD1 and Etop-Platinum in Small Cell Lung Cancer in Biomarker-ID Relapsed pAtients”

- La combinación de ladademstat con platino-etopósido ha arrojado resultados prometedores en estudios preclínicos. Particularmente interesante es que las respuestas al tratamiento con ladademstat de células cancerosas extraídas de algunos pacientes de CPCP en primera recaída son muy intensas, por este motivo CLEPSIDRA incorpora además una estrategia de biomarcadores identificados por los científicos de la compañía.
- Estudio de brazo único, abierto y en combinación de ladademstat con el tratamiento estándar, platino-etopósido, en pacientes de CPCP en primera recaída, pero todavía elegibles para una segunda ronda de terapia de platino-etopósido.
- Está dividido en dos partes:
 - (i) comprobar la seguridad y optimizar la dosis de la combinación para la segunda parte del estudio.
 - (ii) evaluar la eficacia clínica de la misma, incluyendo las respuestas clínicas, la rapidez de las mismas y su duración, así como la supervivencia media de los pacientes.
- Contempla reclutar alrededor de 36 pacientes, los cuales serán previamente seleccionados por la presencia de biomarcadores en el tumor primario identificados por la compañía.
- Se llevará a cabo en varios hospitales españoles.
- Indicación:
 - ✓ Cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP – SCLC) representa el 15% de las neoplasias pulmonares y es un tumor agresivo maligno con opciones muy limitadas de tratamiento.

ANEXO II – ÚLTIMOS HITOS DE LOS ENSAYOS EN FASE IIA

CALENDARIO 2018	
ENERO	SATEEN - <i>Esclerosis múltiple</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reclutamiento del primer paciente y desde entonces continúa avanzando
FEBRERO	SATEEN - <i>Esclerosis múltiple</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nuevos datos de eficacia en modelos de animales con EM que muestran que el tratamiento reduce significativamente la afectación clínica, mejora la actividad motora, reduce la infiltración de células inflamatorias y mejora la integridad axonal.
ABRIL	ETHERAL - Alzheimer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprobación de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) para realizar el ensayo.
MAYO	ETHERAL - Alzheimer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprobación de la Agencia Francesa y del Comité ético para llevar a cabo este ensayo. ▪ Reclutamiento de los primeros pacientes en España, en dos hospitales. ▪ Aprobación de la Agencia Regulatoria del Medicamento y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA) y del Comité Ético para llevar a cabo este ensayo. ▪ Se recibió la última aprobación programada de las autoridades regulatorias para desplegar completamente el ensayo de manera operativa.
JUNIO	ETHERAL - Alzheimer: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reclutamiento de los primeros pacientes en Reino Unido, en el centro St. Pancras Clinical Research.
SEPT.	REIMAGINE - Agresividad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprobación de la Agencia Española del Medicamento para comenzar el ensayo de seguridad y eficacia. ALICE - Leucemia Mieloide Aguda: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprobación de la Agencia Española del Medicamento para empezar un ensayo clínico (CTA) de Fase IIA con ladademstat (ORY-1001) en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) no elegibles para quimioterapia intensiva.
OCTUBRE	REIMAGINE - Agresividad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reclutamiento del primer paciente en España CLEPSIDRA - cáncer de pulmón de células pequeñas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprobación de la Agencia Española del Medicamento para comenzar el ensayo en combinación en un tumor sólido.
NOVIEMBRE	ALICE – Leucemia Mieloide Aguda: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inicio del reclutamiento

Fuente: notas de prensa de Oryzon y Solventis

CONTACTO:

Marta Traver
Analista

T. (+34) 93 200 95 78
mtraver@solventis.es