



ORYZON

LIDER MUNDIAL EN EPIGENÉTICA

Junta General de Accionistas
29 de Junio del 2016

1º.- Examen y aprobación, en su caso, de las cuentas anuales (balance, cuenta de pérdidas y ganancias, estado de cambios en el patrimonio neto, estados de flujos de efectivo y memoria) y del informe de gestión de la Sociedad correspondientes al ejercicio cerrado el 31 de diciembre de 2015.

2º.- Aplicación del resultado del ejercicio cerrado el 31 de diciembre de 2015.

3º.- Examen y aprobación, en su caso, de la gestión desarrollada por el Consejo de Administración durante el ejercicio 2015.

4º.- Aprobación, en su caso, de la modificación del artículo 38 **“Reuniones del Consejo de Administración”** de los Estatutos Sociales, para su adaptación a la recomendación 26 del Código de Buen Gobierno de las Sociedades Cotizadas.

5º.- Aprobación, en su caso, del aumento de capital mediante la elevación del valor nominal de las acciones actualmente en circulación.

6º.- Fijación del importe máximo de la remuneración anual a percibir por el conjunto de los consejeros de la Sociedad.

7º.- Aprobación a los efectos del artículo 529 novodecies de la Ley de Sociedades de Capital de la política de remuneraciones de los consejeros para los ejercicios 2016, 2017 y 2018.

8°.- Delegación en el Consejo de Administración, de la facultad de aumentar el capital social en los términos del artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital. Delegación para la exclusión del derecho de suscripción preferente conforme a lo establecido en el artículo 506 de la Ley de Sociedades de Capital, dejando sin efecto la delegación efectuada por la Junta General Extraordinaria de accionistas de 3 de noviembre de 2015.

9°.- Delegación en el Consejo de Administración de la facultad de emitir valores de renta fija, participaciones preferentes o instrumentos de análoga naturaleza (incluyendo pagarés o warrants) simples, convertibles y/o canjeables en acciones de la Sociedad. Fijación de criterios para la determinación de las bases y modalidades de la conversión y/o canje y atribución al Consejo de Administración de las facultades de aumentar el capital en la cuantía necesaria, así como de excluir el derecho de suscripción preferente de los accionistas y titulares de valores convertibles, dejando sin efecto la delegación efectuada por la Junta General Extraordinaria de accionistas de 3 de noviembre de 2015.

10°.- Autorización para la reducción del plazo de la convocatoria de las Juntas Generales Extraordinarias, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 515 de la Ley de Sociedades de Capital.

11°.- Delegación de facultades para la formalización, subsanación, inscripción, interpretación, desarrollo y ejecución de los acuerdos adoptados por la Junta y apoderamiento para formalizar el depósito de las cuentas anuales.

PUNTO DE CARÁCTER CONSULTIVO

12°.- Informe anual sobre remuneraciones de los consejeros de la Sociedad correspondiente al ejercicio 2015.

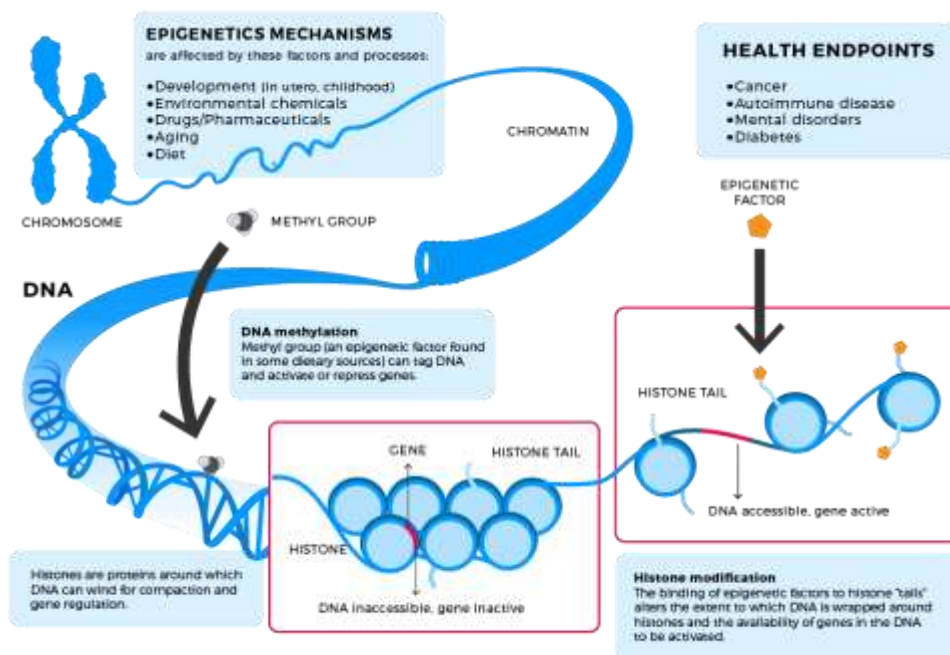
RESUMEN EJECUTIVO

- ✓ MADX: ORY cotizada en el mercado continuo español desde el 14 de diciembre de 2015
- ✓ Empresa biofarmacéutica que desarrolla terapias epigenéticas innovadoras en el campo de la oncología y neurodegeneración
- ✓ Líder Global en Epigenética con una Plataforma EPIGENETICA competitiva con un primer programa que valida científica y clínicamente la misma.
 - ✓ Dos programas terapéuticos en clínica con posibilidad de indicaciones múltiples
 - ✓ Moléculas adicionales en desarrollos preclínico que serán desarrolladas con rapidez
- ✓ Un acuerdo de colaboración estratégica con ROCHE valorado en +500M USD Para ORY-1001, se ha firmado
- ✓ Fuerte protección industrial de la tecnología desarrollada (Extensa cartera de patentes)
- ✓ Posición financiera robusta:
 - ✓ Completada ronda de €27m
 - ✓ Pulmón financiero disponible hasta 2018




EPIGENÉTICA: LA IMPORTANCIA DE LA REGULACIÓN DE LAS HISTONAS

- ✓ **Epigenética** - el estudio de los cambios hereditarios relacionados con la expresión del genoma que ocurren sin un cambio de la secuencia de ADN
- ✓ Estos cambios ocurren principalmente debido a variaciones en la estructura de la cromatina que silencian o activan la expresión de regiones enteras del cromosoma y de todos los genes que residen en esta región
- ✓ Estas variaciones son causadas por modificaciones post-traduccionales en las histonas, las proteínas que sirven como andamio para el ADN para estructurar la cromatina
- ✓ La metilación y desmetilación en Lisinas es una de las principales modificaciones epigenéticas que ocurren a nivel de las colas de las histonas



PIPELINE : 2 PROGRAMAS EN CLÍNICA CON MÚLTIPLES INDICACIONES

INDICATION	TARGET	MOLECULE	DISCOVERY	H2L	LEAD OPTIMIZATION	PRECLINICAL	PHASE I-IIA	PHASE IIB	PHASE III	PARTNER
CANCER Leukemia Solid Tumors	LSD-1	ORY-1001								
DEMENTIAS Alzheimer's Disease Parkinson's Disease Other Dementias	LSD-1-MAOB	ORY-2001								
ORPHAN Huntington's Disease Other Orphan Diseases	LSD-1-MAOB	ORY-2001								
OTHER INDICATIONS	LSD-1	ORY-3001								
CANCER	Other KDMs									
CANCER	Other Epigenetic Targets									

- ✓ En abril de 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
- ✓ Los compuestos licenciados están cubiertos por 2 patentes de nuestra cartera
- ✓ El resto de inhibidores de LSD1 de la cartera de patentes de Oryzon no forma parte del acuerdo de licencia con ROCHE
- ✓ El desarrollo clínico más allá del estudio de fase I/IIA en curso y su financiación es responsabilidad exclusiva de ROCHE
- ✓ Las empresas colaboran además en actividades de I+D

- Pago a la firma y hito clínico cercano sumaban \$21 M
- Pagos por Hitos de Desarrollo, comerciales y de ventas >>\$500 M
- Royalties sobre ventas que llegan a alcanzar los dos dígitos



FASE I RESUMEN EJECUTIVO: ORY-1001 LEUCEMIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

pacientes refractarios o en
recaída de Leucemia
Aguda

Estudio multicéntrico (5)

con escalado de dosis
múltiple (8 Cohortes)



OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar la Seguridad y Tolerabilidad



OBJETIVOS SECUNDARIOS

Caracterizar
Farmacocinética

Evaluar respuesta
(CR/Cri/PR), especialmente
para pacientes con gen
rMLL

Evaluar Farmacodinamia



RESULTADOS PRELIMINARES

Excelente perfil de seguridad (sin eventos adversos relacionados con el fármaco)

Demostración de unión a la diana farmacéutica

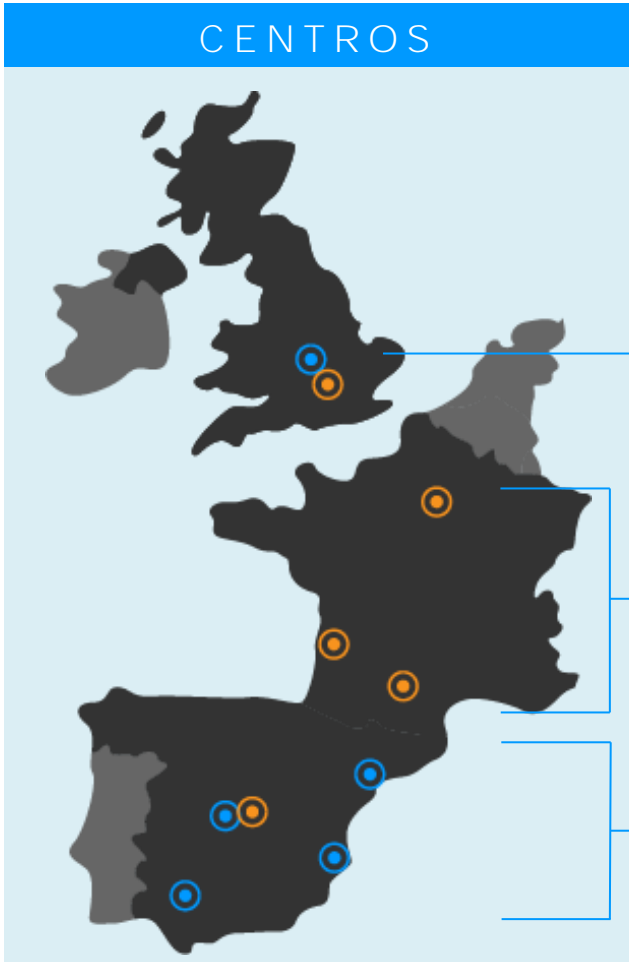
Lecturas de PD claras con varios biomarcadores

Buena PK

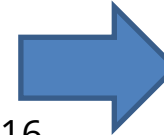
Dosis Máxima Recomendada (DMR) establecida

Tras la DMR, se ha iniciado un brazo de Expansión (Fase II-A) que incluye pacientes con las mutaciones objetivo (MLL y otras) para evaluar de forma preliminar signos de eficacia

CENTROS



- ✓ 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

Más allá de la onco-hematología hay un número creciente de indicaciones adicionales para LSD1i :

- ✓ Ciertos Tumores sólidos son un campo en expansión para la extensión clínica de inhibidores de LSD1 y ORY-1001
 - ✓ **Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (SCLC)** GSK está en Fase I con un inhibidor de LSD1 (Mohammad et al, Cancer Cell 2015, 28 (1), 57-69, 13 de julio de 2015)
 - ✓ **Cáncer de mama Triple Negativo** (el 10-15 % de todos los cáncer de mama, en los Estados Unidos): (Instituto de de Genómica de Pekín (Academia China de Ciencias), 2016)
- ✓ Indicaciones No Malignas
 - ✓ **Anemia falciforme (Sickle Cell Disease, SCD).** LSD1i induce altos niveles de Hemoglobina Fetal en modelos de Babuinos Anémicos. (56° ASH, Rivers et al 2014, Univ de Illinois; Rivers et al, Hematologica, 8 Feb 2016, pii: haematol.2015.140749, PMID: 26858356; Cui et al, Blood 2015, 126 (3):386-96). La Anemia falciforme es una enfermedad hereditaria relativamente común en los Estados Unidos, afectando a aproximadamente 70.000 a 100.000 Americanos

ORY-1001: una oportunidad de mercado por encima de + 1.800 millones de dólares

Un número de informes científicos indican el potencial de inhibición LSD1 como un objetivo en un número de tumores sólidos

Enfermedades no oncológicas como SCD y otras también puede ser una opción de CDP

Leucemia Mieloide Aguda

12% de todos los cánceres hematológicos
8.860 nuevos casos en USA en 2014 ^{1,2}

Potencial de Mercado Global \$932 millones en 2024,
CAGR de 10.5% ⁴

Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

15% de todos los cánceres de pulmón
32.420 nuevos casos en US en 2014 ^{1,3}

Potencial de Mercado Global \$684 millones en 2017 ⁵

Sickle Cell Disease

Epidemiología SCD
Prevalencia US/EU ~150K

Potencial Mercado US \$200 millones en 2017,
(Crecimiento mercado al 17% CGAR hasta 2019)

NOTA: ROCHE es el responsable exclusivo del Plan de Desarrollo Clínico (CDP) para ORY-1001. Las indicaciones y mercados mencionados anteriormente sólo son presentados sobre su probabilidad razonable basada en el desarrollo de competidores o informes científicos publicados

1. ACS, Cancer Facts & Figures 2014
2. www.hematology.org
3. www.lungcancer.org
4. Global Data 2015
5. Decision Resources 2015

- ✓ Diversos estudios sugieren que modificaciones epigenéticas que inducen alteraciones en programas de expresión génica contribuyen a desencadenar enfermedades neurodegenerativas:
 - Enfermedad de Alzheimer (AD)
 - Enfermedad de Parkinson (PD)
 - Enfermedad de Huntington (HD)
- ✓ El diseño de fármacos epigenéticos es un objetivo médico y se centra en las proteínas responsables de modificaciones sobre el ADN o histonas



ENTORNO

GENES

EXPERIENCIA



- Gemelos idénticos (monocigóticos)
- Con el mismo ADN con una mutación de riesgo de GBA
- Disconcordantes para los síntomas de Parkinson
- Hasta una diferencia de 20 años en desarrollar la enfermedad

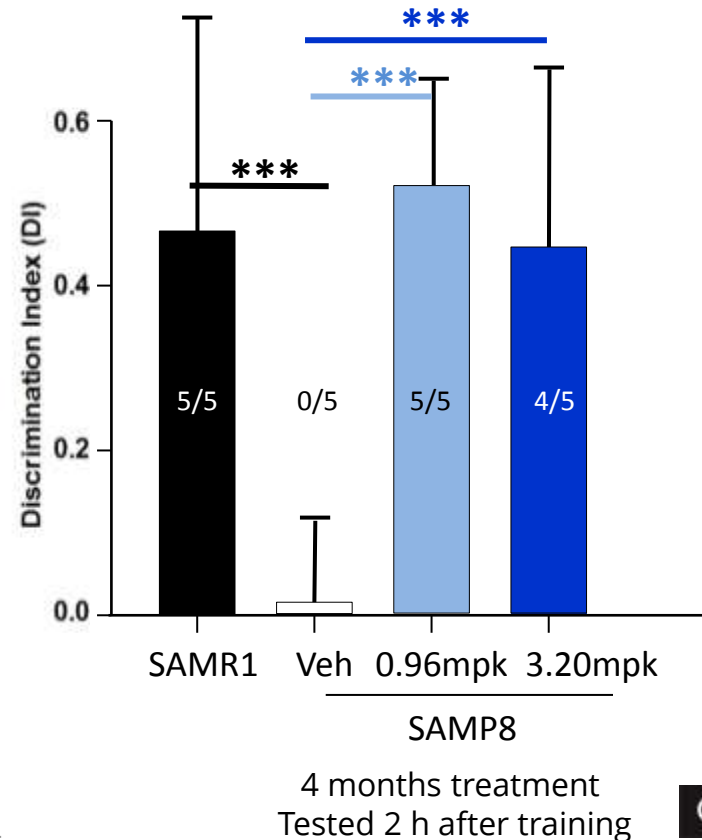
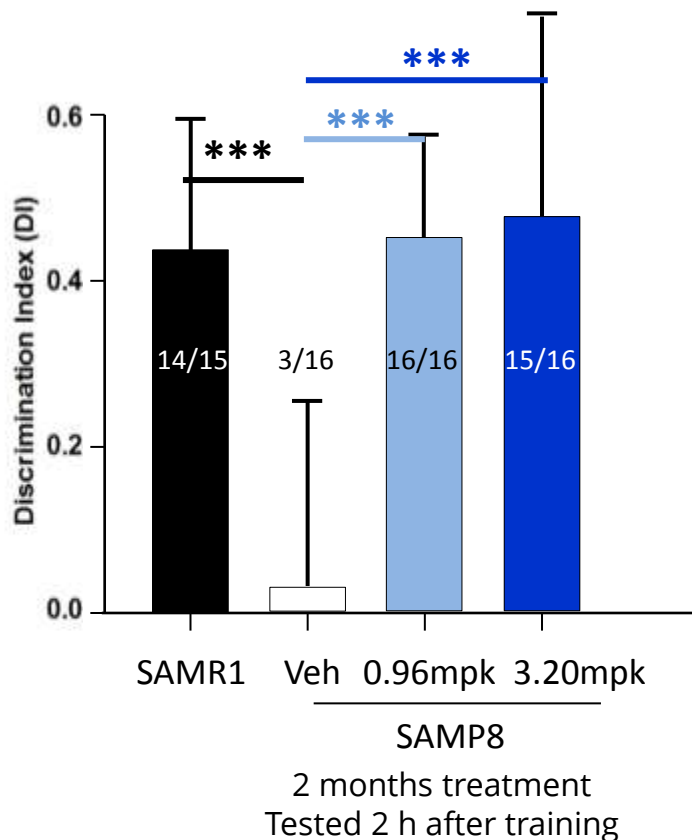
- ✓ ORY-2001 es un inhibidor dual LSD1-MAO-B sumamente selectivo
- ✓ Con Prueba Preclínica de Concepto (PoC) en modelos de Alzheimer y Huntington
- ✓ En desarrollo clínico en Fase I en Voluntarios Sanos
- ✓ Enfermedad de Alzheimer: Prevista como indicación principal
- ✓ Potencial para indicaciones adicionales: Parkinson, Huntington y otras

- ✓ Excelentes Propiedades Farmacológicas
 - ADMET óptimo y buen perfil de PK
 - Cruza eficientemente la BHE
 - Biodisponible: permite dosificación diaria por vía oral
 - Buenas propiedades farmacéuticas
 - Selectividad contra MAO-A demostrada in vitro e in vivo
 - Alta ventana terapéutica (margen de seguridad) en animales
 - Biomarcadores

- ✓ Propiedad exclusiva de Oryzon (no licenciado)

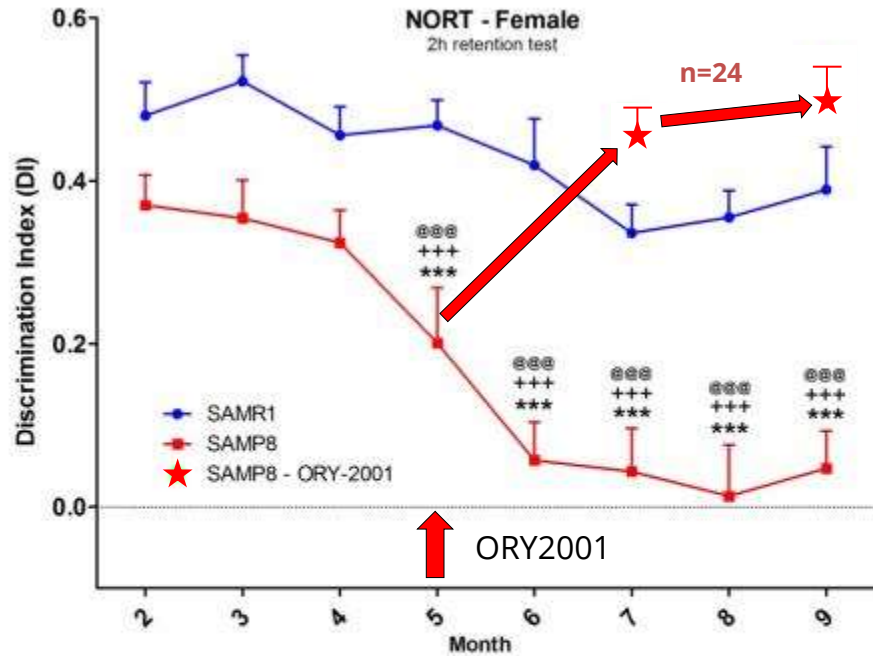
Estudios PoC en ratones SAMP8

- ✓ El ratón SAMP8 es un modelo excelente para examinar la patología de la enfermedad de Alzheimer. Desarrolla envejecimiento acelerado y muestra déficits de memoria así como otras semejanzas a la patología del Alzheimer
- ✓ ORY-2001 produce efecto cognitivo probado por NORT en cinco estudios diferentes
- ✓ Después de 2 y 4 meses de tratamiento oral, ORY-2001 proporciona un robusto efecto protector en la memoria a medio y a largo plazo de ratones SAMP8 comparados a animales de la misma edad



ORY-2001: A possible disease modifier drug

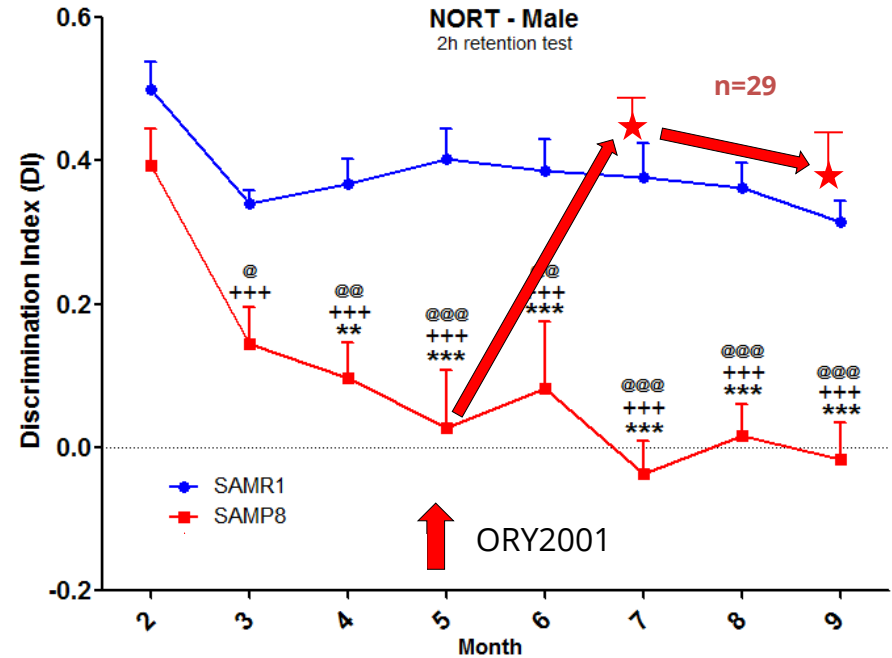
Meta-analysis of cognitive deficit of untreated SAMP-8 mice (historical data)



SAMP8 cognitive deficit compared to SAMR1 start to be significant from month 5. *** $p < 0.001$ two-way ANOVA (Genotype vs. Age; $n = 15$ genotype/month)

SAMP8 animals treated with ORY-2001 for 2 months have restored cognitive function compared to control SAMP8 of 5-9 months. +++ $p < 0.001$ two-way ANOVA (Treatment vs control; treated group $n = 24$)

SAMP8 animals treated with ORY-2001 for 4 months have restored cognitive function compared to control SAMP8 of 5-9 months. @@@ $p < 0.001$ two-way ANOVA (Treatment vs control; treated group $n = 10$)



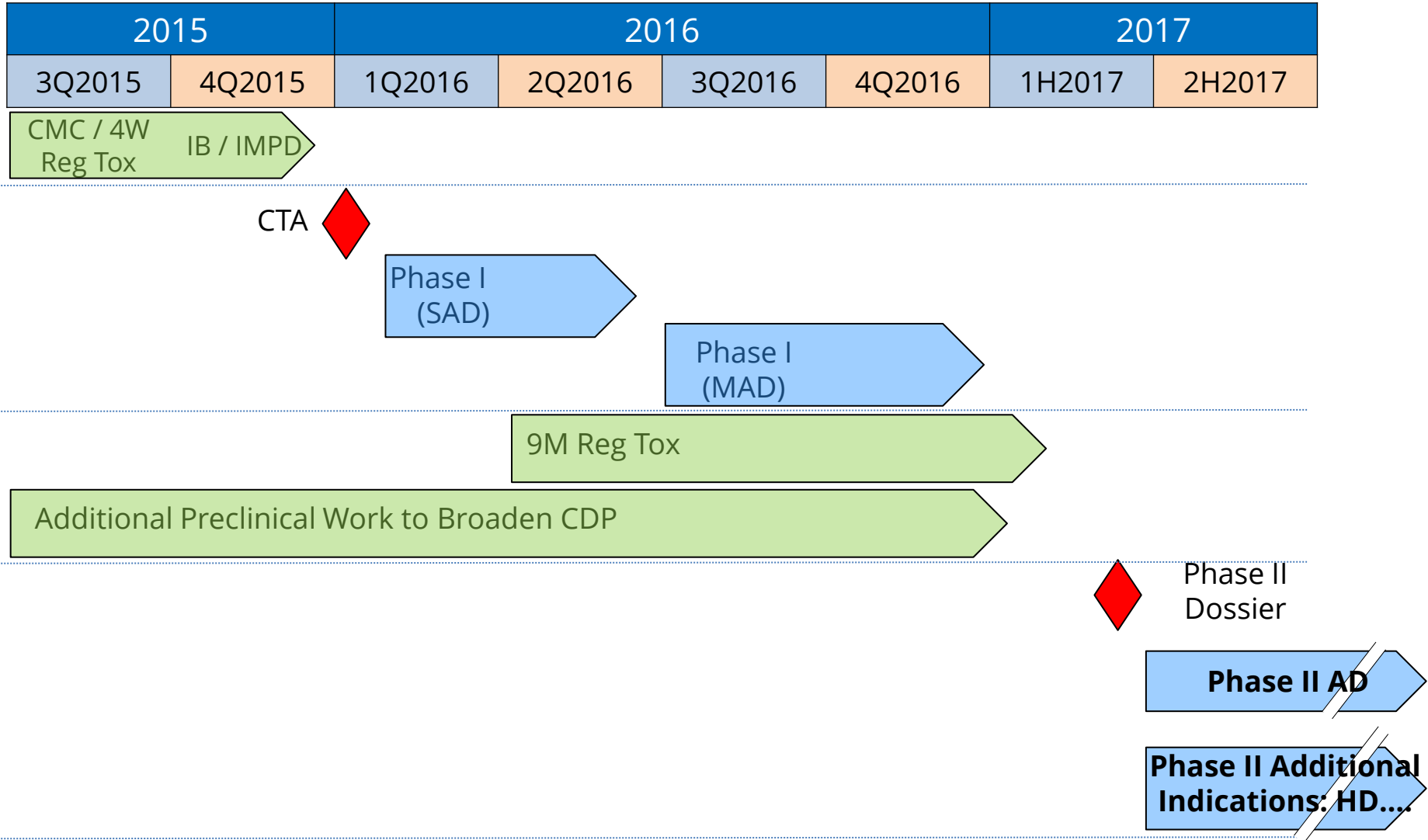
SAMP8 cognitive deficit compared to SAMR1 start to be significant from month 4. ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ two-way ANOVA (Genotype vs. Age; $n = 15$ genotype/month)

SAMP8 animals treated with ORY-2001 for 2 months have restored cognitive function compared to control SAMP8 of 3-9 months. +++ $p < 0.001$ two-way ANOVA (Treatment vs control; treated group $n = 29$)

SAMP8 animals treated with ORY-2001 for 4 months have restored cognitive function compared to control SAMP8 of 3-9 months. @ $p < 0.05$; @@ $p < 0.01$; @@@ $p < 0.001$ two-way ANOVA (Treatment vs control; treated group $n = 10$)

ORY-2001 restores the discrimination index in SAMP-8 mice

ORY-2001 DEVELOPMENT TIMELINE



Un estudio de Fase I con 88 voluntarios sanos, jóvenes y ancianos.

**Phase I, single center, double blind, parallel,
ascending single and multiple dose trial.**

TITLE: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic of Single and Multiple Oral Doses of ORY-2001 in Healthy Male, Female Subjects and Elderly Population

STUDY CODE: CL01-ORY-2001

EUDRACT NUMBER: 2015-003721-33

Phase I Clinical Trial in young and elderly healthy volunteers

ORY-2001 POTENCIAL CLÍNICO Y DE MERCADO

ORY-2001 puede capturar en el mercado la oportunidad por encima de 3000 millones de dólares.

El plan de desarrollo puede incluir desórdenes Neuro-inflamatorios

Enfermedad de ALZHEIMER

La prevalencia a nivel global de la demencia es 24 millones de personas por año.

+ mitad de estas demencias son Enfermedad de Alzheimer.

La Prevalencia se multiplicará por 4 en el año 2050.

Solo en USA, la enfermedad de Alzheimer (AD) produce unos costos al sistema de salud de \$ 172 000 Millones por año (1). Proyectado que mercado pueda alcanzar \$9500 M para el 2017 ⁶

Enfermedad de PARKINSON

Alrededor de 6.3 millones de personas tiene esta enfermedad por todo el mundo³

Afecta a más de 1 millón de personas en EUA, con casi 60.000 nuevos casos diagnosticados cada año. ⁴

El mercado está previsto que pueda alcanzar 2,6 mil millones de dólares en 2020 en el 7MM

Enfermedad de HUNTINGTON

El predominio mundial de HD es 5-10 casos por 100,000 personas. Hay alrededor de 30.000 Americanos sintomáticos y más de 200.000 en peligro de heredar la enfermedad ⁵

Hasta 71.000 pacientes en Europa.

El mercado está previsto que pueda alcanzar 1,3 mil millones de dólares para el 2020⁷

1. Alzheimer's association www.alz.org
2. Alzheimer Europe www.alzheimer-europe.org
3. European Parkinson's Disease Association <http://www.epda.eu.com/>
4. American Parkinson Disease Association <http://www.apdaparkinson.org/>,
<http://www.ninds.nih.gov/>
5. <http://www.huntington-assoc.com/>
6. <http://www.fiercebiotech.com/>
7. <http://www.strategyr.com>

RED INTERNACIONAL DE COLABORACIONES EN INVESTIGACIÓN



Our research has been partly funded by competitive grants





LAS CUENTAS DE 2015
MUESTRAN LA
CONSECUION DE LOS
OBJETIVOS DEL PLAN
DE NEGOCIO

Millones / €

Anual 2015

Plurianual
2013 - 2015

Inversión en I+D

4,2

9,6



Patrimonio neto

27,6

9,0 → 27,6



Efectivo + Inv.
Financieras c/p

21,7 Mio / €

2,2 → 21,7



Resultado neto
(acumulado)

-1,0 Mio / €

3,9



Endeudamiento
financiero total

9,1 Mio / €

10,7 → 9,1





LAS CUENTAS DE 2015
MUESTRAN LA
CONSECUION DE LOS
OBJETIVOS DEL PLAN
DE NEGOCIO

Millones / €

Anual 2015

Plurianual
2013 - 2015

Inversión en I+D

4,2

9,6



Patrimonio neto

27,6

9,0 → 27,6



Efectivo + Inv.
Financieras c/p

21,7 Mio / €

2,2 → 21,7



Resultado neto
(acumulado)

-1,0 Mio / €

3,9

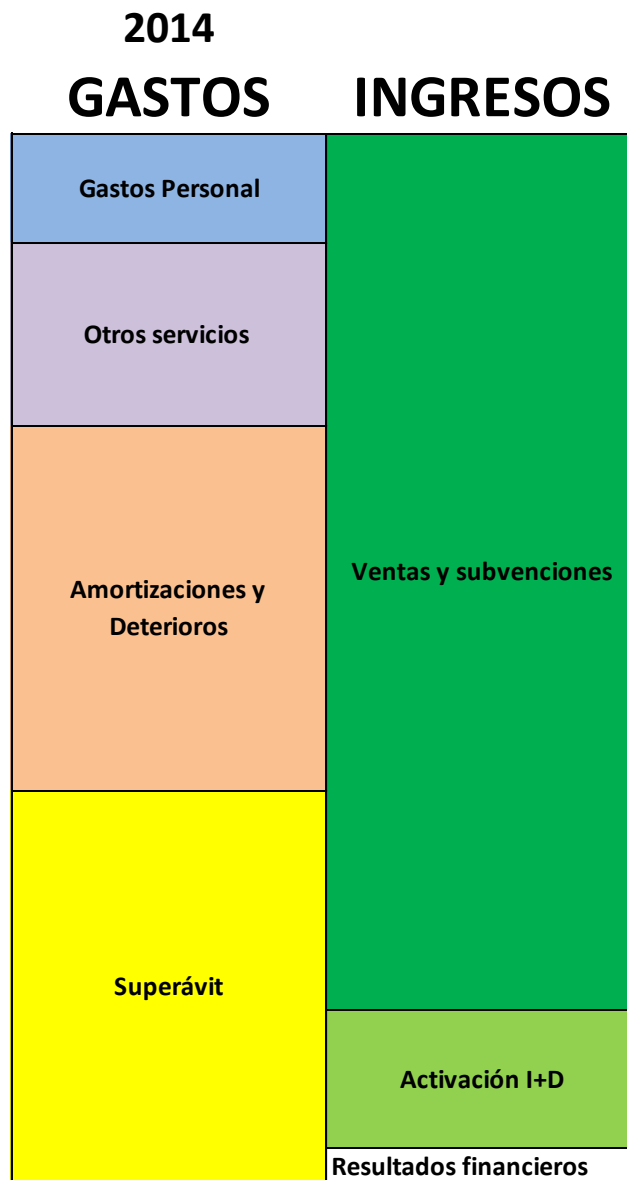
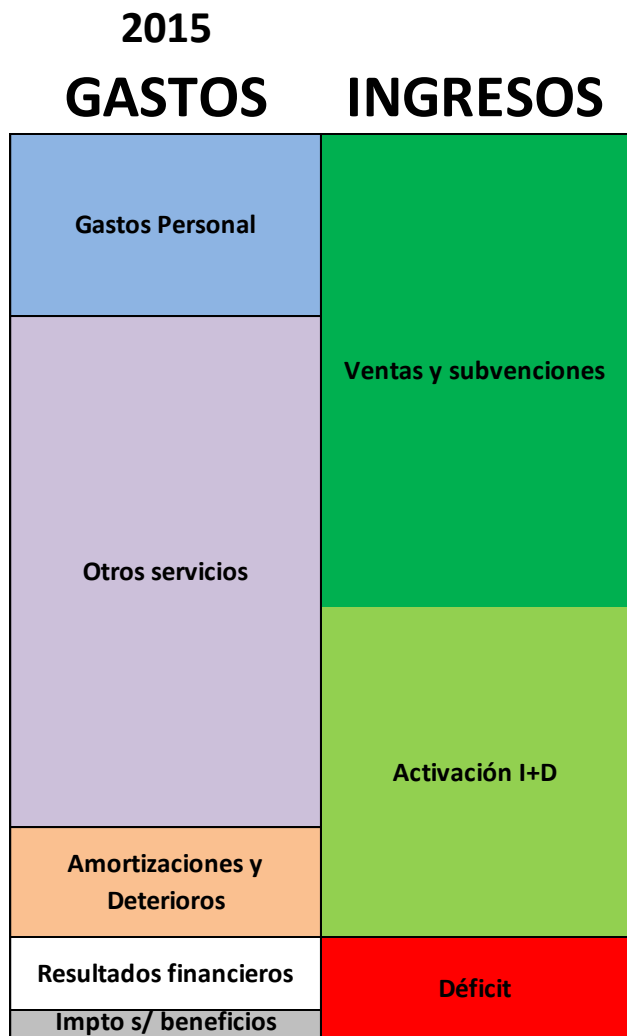


Endeudamiento
financiero total

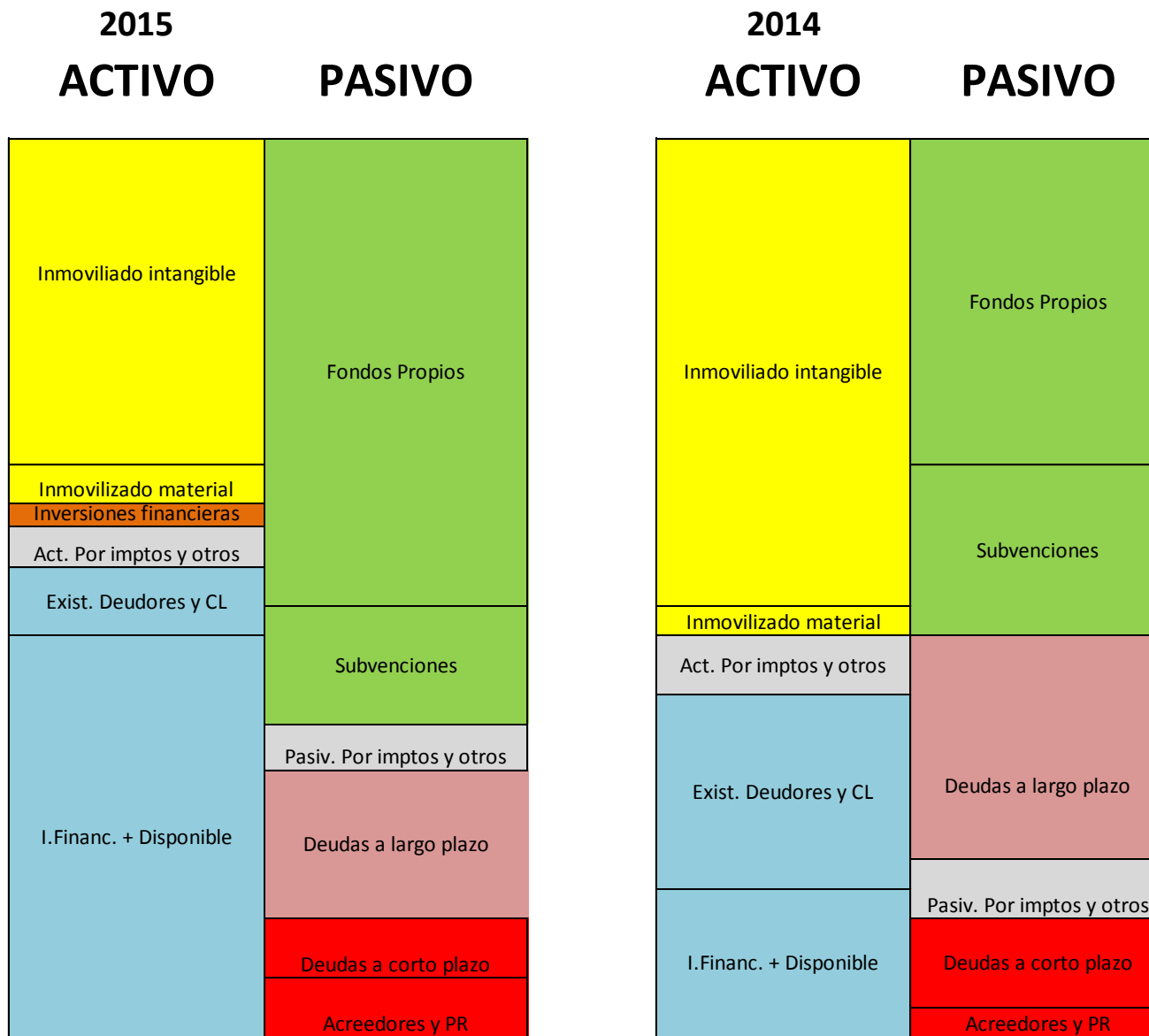
9,1 Mio / €

10,7 → 9,1

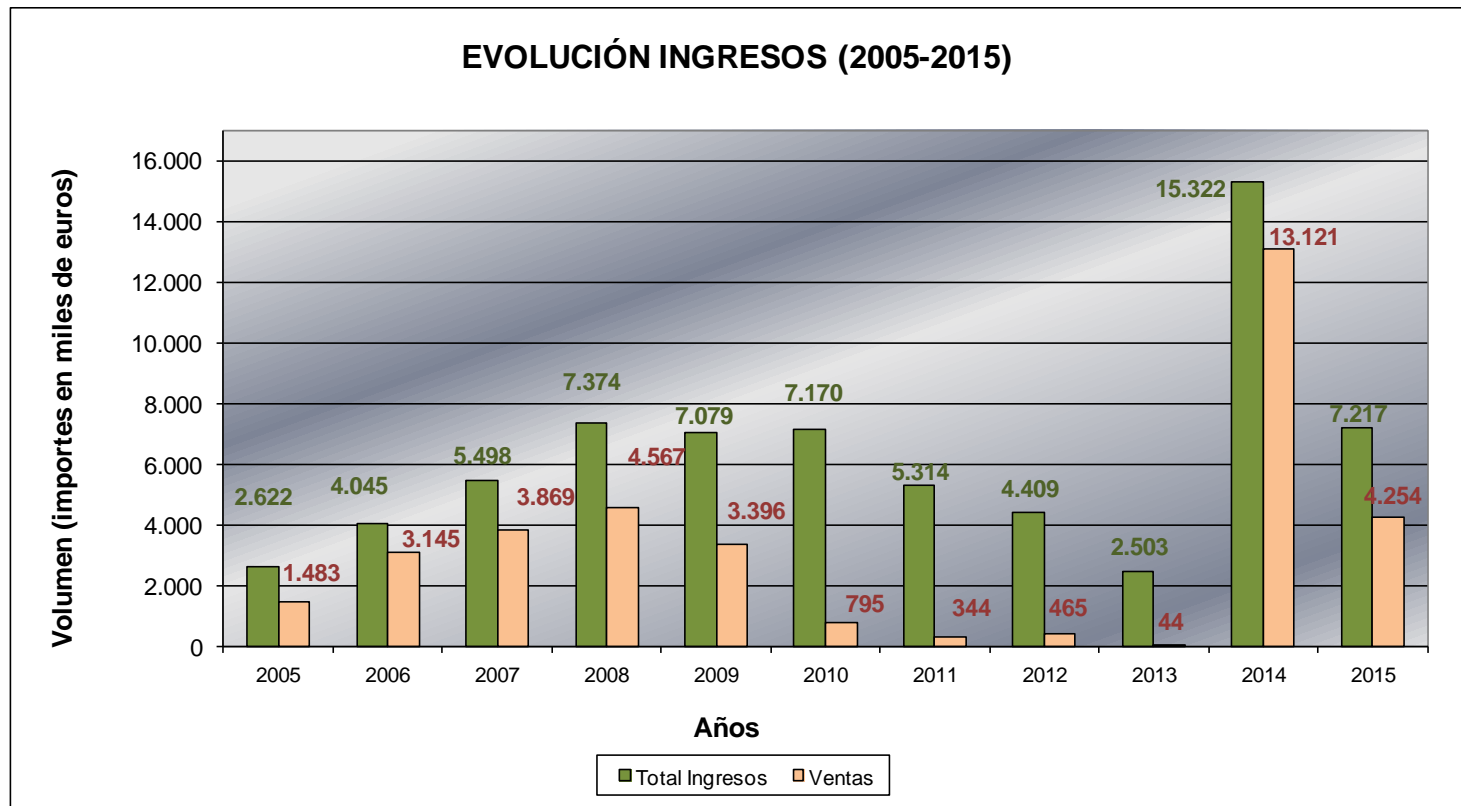


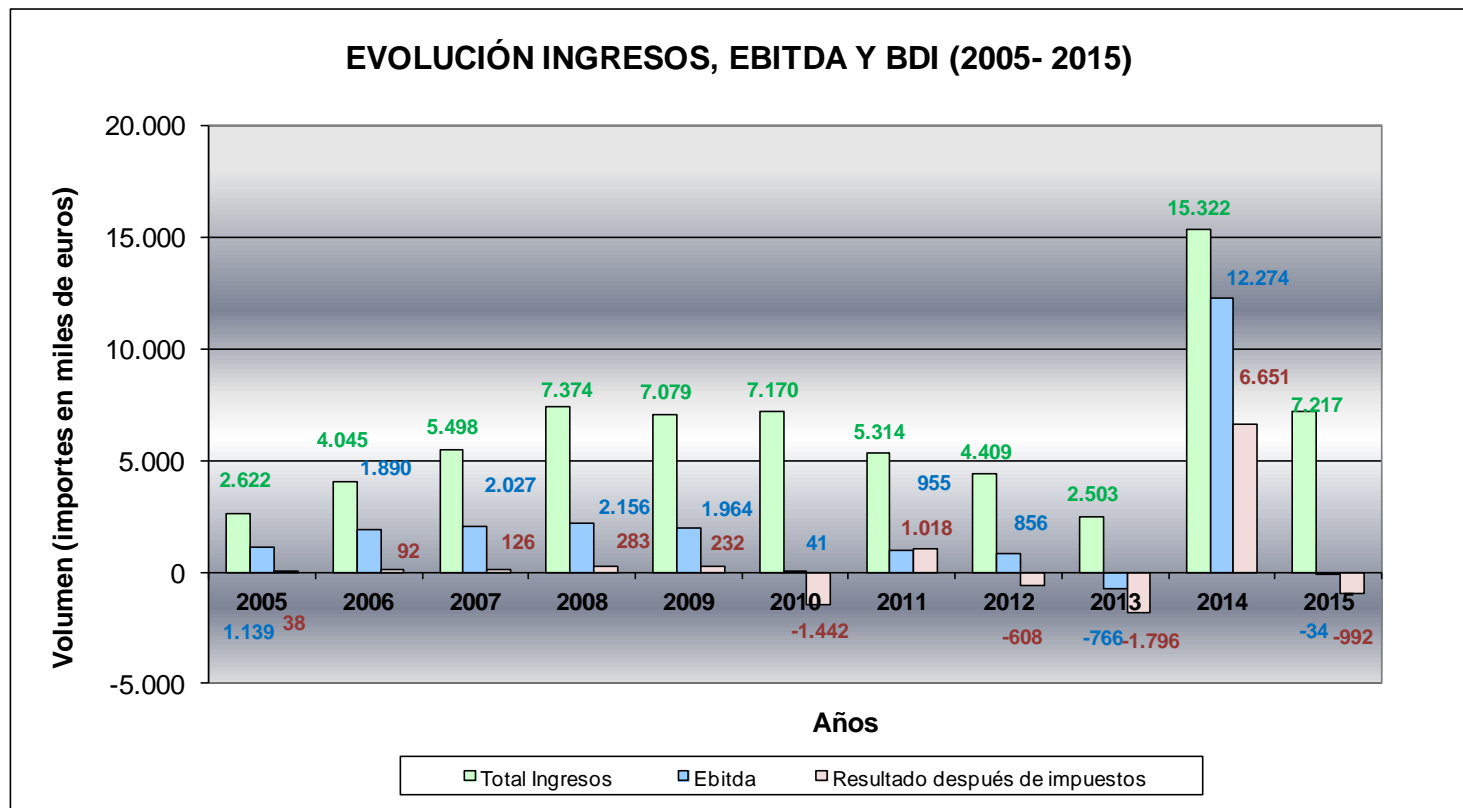


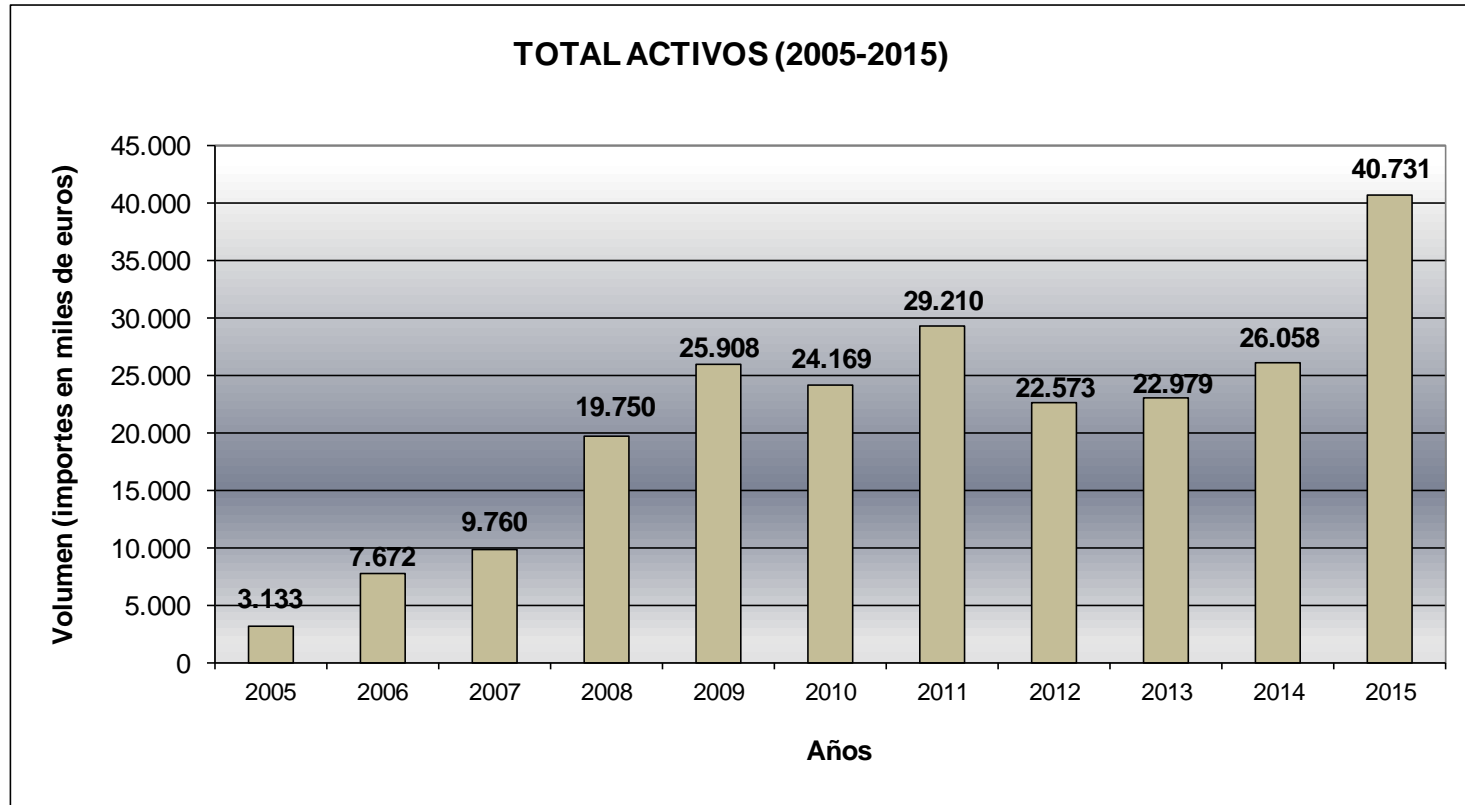
Nota: Estructura basada en valores absolutos



Nota: Estructura basada en valores relativos

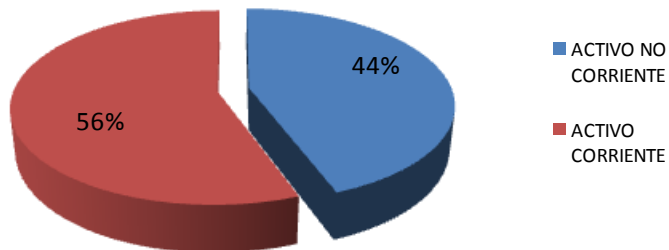




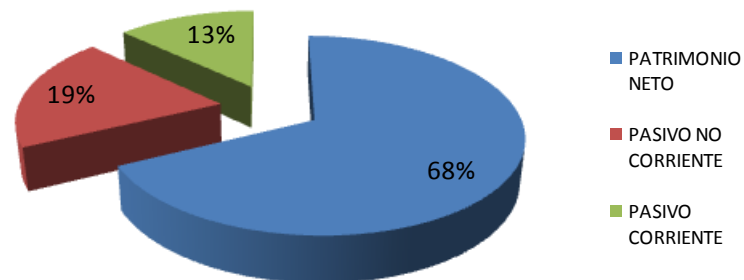


BALANCE	2015		2014	
ACTIVO NO CORRIENTE	18.050.330	44%	16.058.618	62%
ACTIVO CORRIENTE	22.680.560	56%	9.999.140	38%
PATRIMONIO NETO	27.592.947	68%	13.893.092	53%
PASIVO NO CORRIENTE	7.841.016	19%	8.196.069	31%
PASIVO CORRIENTE	5.296.927	13%	3.968.596	15%

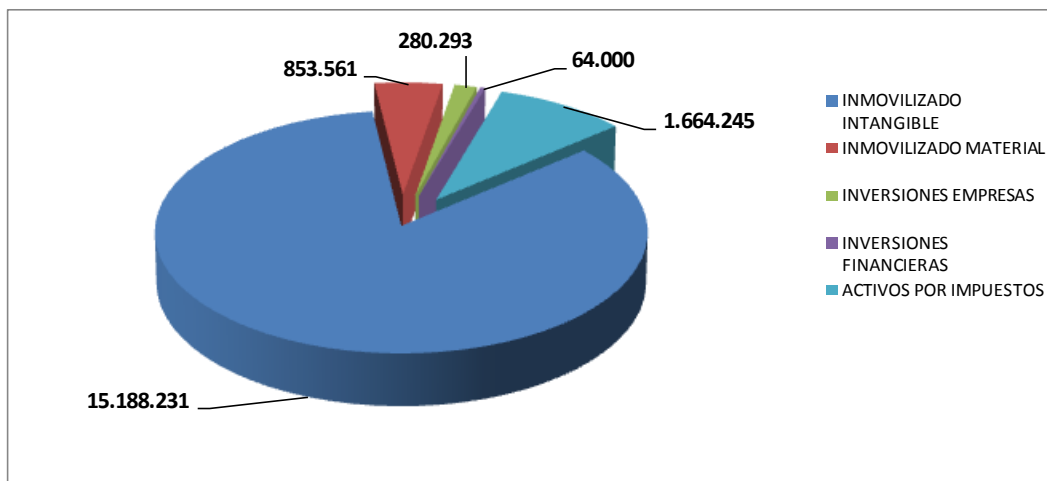
Activo 2015



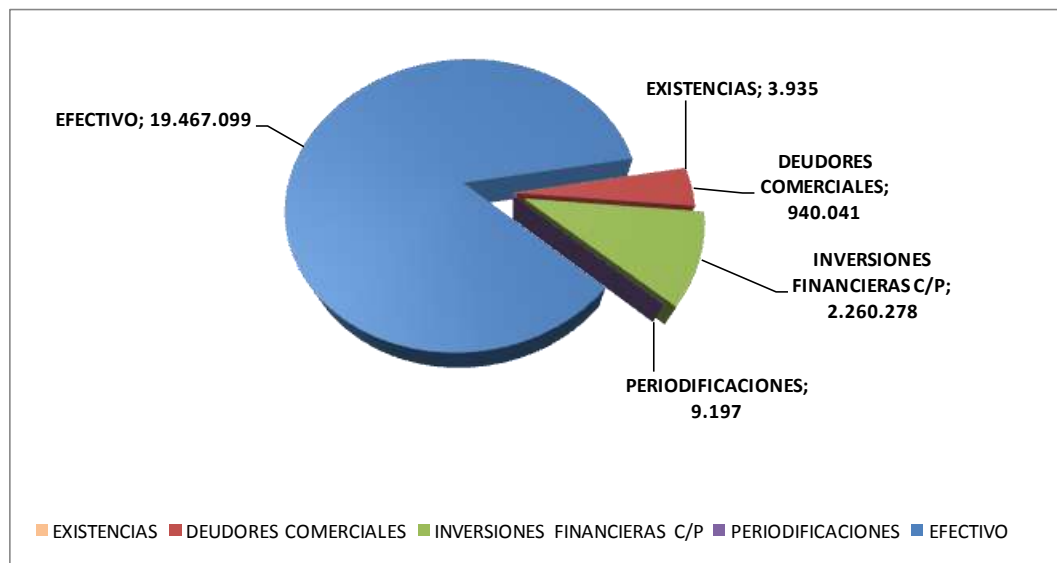
Pasivo 2015

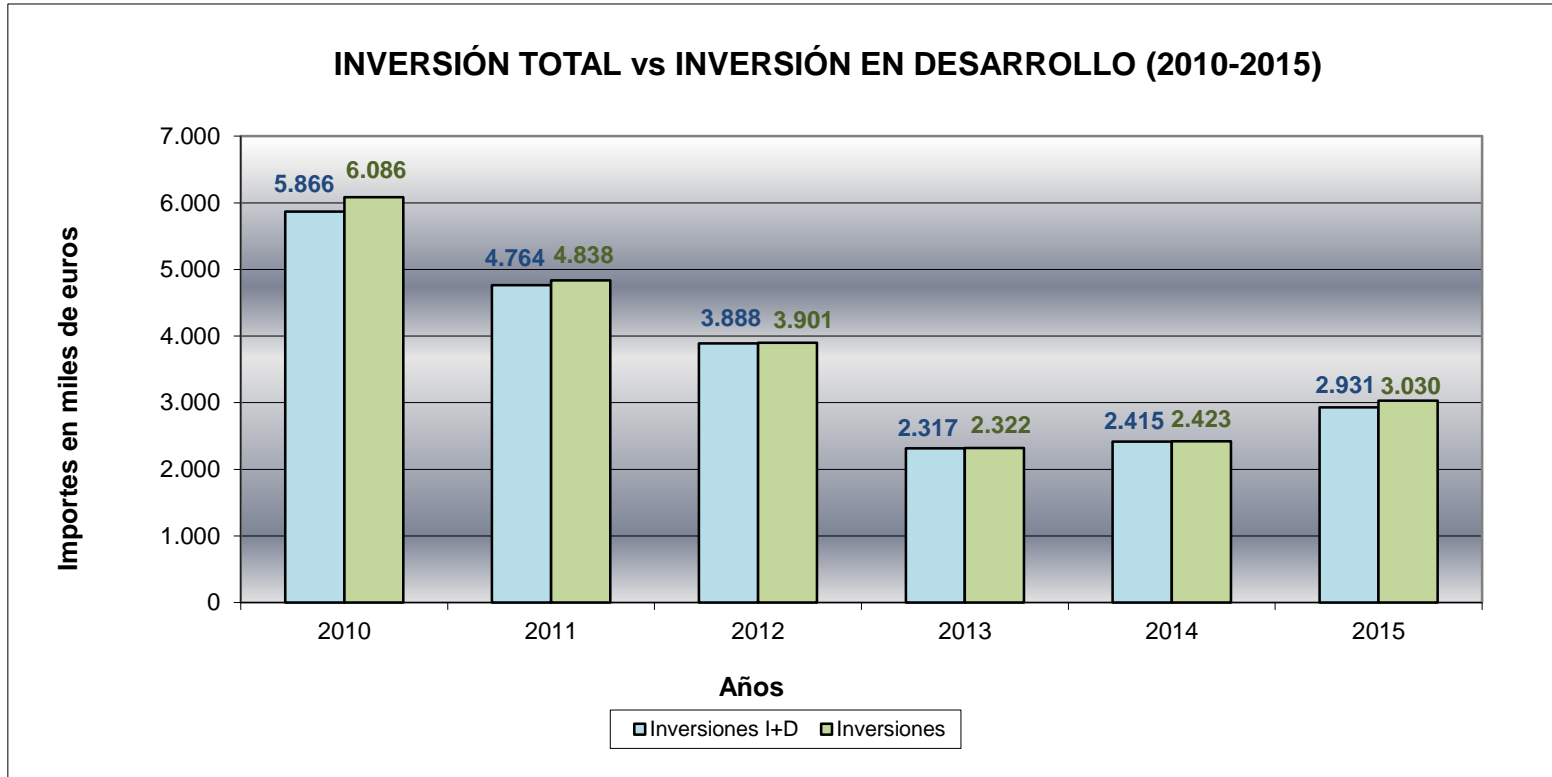


ACTIVO NO CORRIENTE	2015		2014	
INMOVILIZADO INTANGIBLE	15.188.231	84%	12.927.561	81%
INMOVILIZADO MATERIAL	853.561	5%	980.953	6%
INVERSIONES EMPRESAS	280.293	2%	5.718	0%
INVERSIONES FINANCIERAS	64.000	0%	499.852	3%
ACTIVOS POR IMPUESTOS	1.664.245	9%	1.644.533	10%

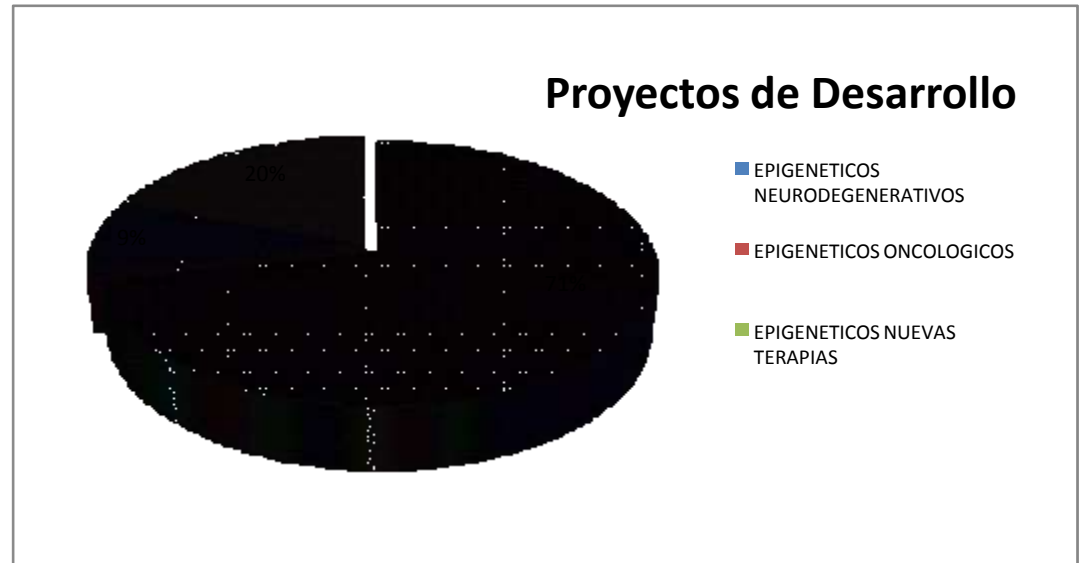


ACTIVO CORRIENTE	2015		2014	
EXISTENCIAS	3.935	0%	8.940	0%
DEUDORES COMERCIALES	940.041	4%	704.145	7%
INVERSIONES FINANCIERAS C/P	2.260.278	10%	5.641.556	56%
PERIODIFICACIONES	9.197	0%	11.982	0%
EFFECTIVO	19.467.099	86%	3.632.517	36%

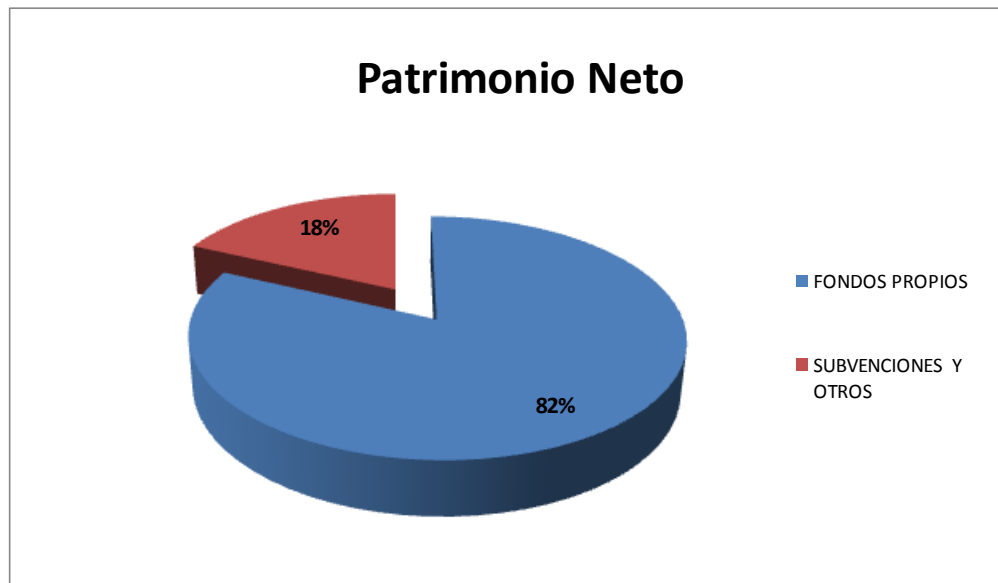




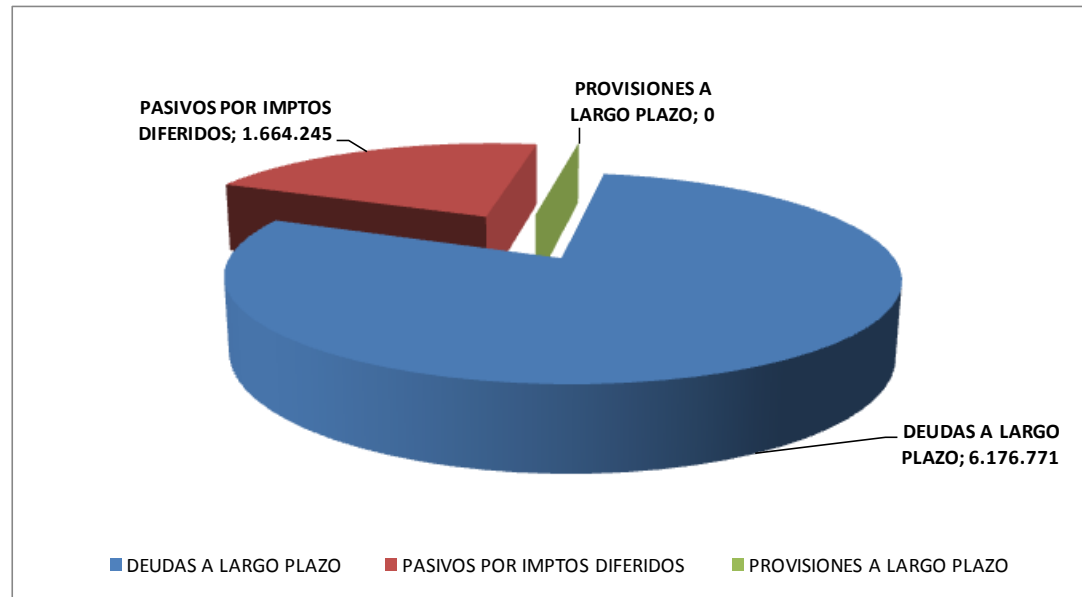
PROYECTOS DESARROLLO	2015
EPIGENETICOS NEURODEGENERATIVOS	10.406.814
EPIGENETICOS ONCOLOGICOS	1.314.801
EPIGENETICOS NUEVAS TERAPIAS	2.840.999



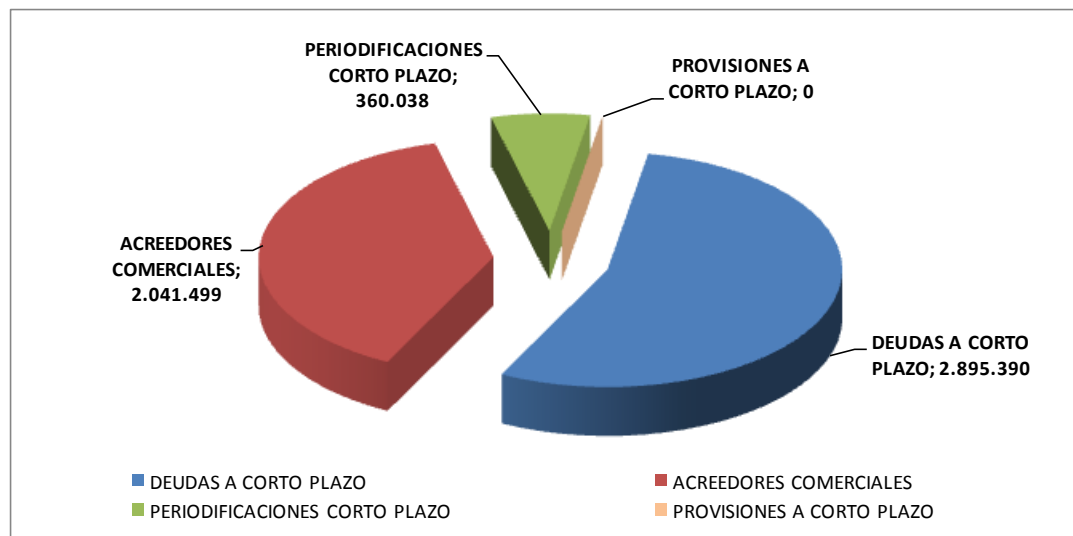
PATRIMONIO NETO	2015		2014	
FONDOS PROPIOS	22.600.213	82%	8.789.504	63%
SUBVENCIONES Y OTROS	4.992.734	18%	5.103.588	37%



PASIVO NO CORRIENTE	2015		2014	
DEUDAS A LARGO PLAZO	6.176.771	79%	6.420.084	78%
PASIVOS POR IMPTOS DIFERIDOS	1.664.245	21%	1.644.533	20%
PROVISIONES A LARGO PLAZO	0	0%	131.452	2%



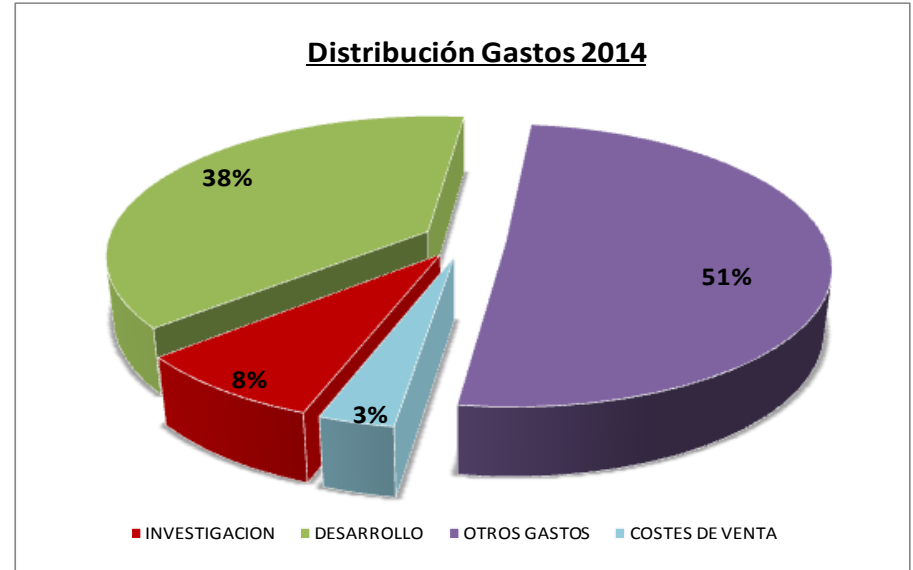
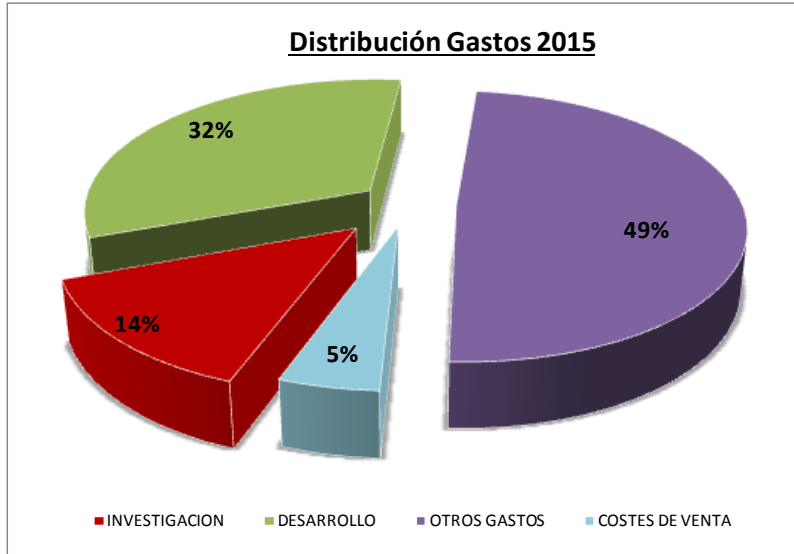
PASIVO CORRIENTE	2015		2014	
DEUDAS A CORTO PLAZO	2.895.390	55%	2.670.080	67%
ACREEDORES COMERCIALES	2.041.499	39%	1.242.738	31%
PERIODIFICACIONES CORTO PLAZO	360.038	7%	0	0%
PROVISIONES A CORTO PLAZO	0	0%	55.778	1%





	Investigación	Desarrollo
Ejercicio 2014	525	2.415
Ejercicio 2015	1.245	2.931

Nota: Información expresada en Miles de Euros.

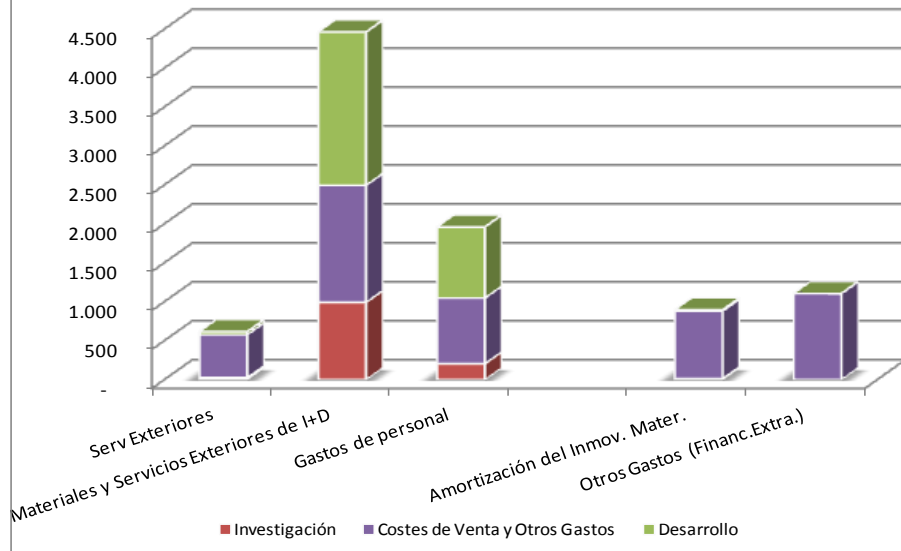


	EJERCICIO 2015
DESARROLLO	2.931
INVESTIGACION	1.245
COSTES DE VENTA	434
OTROS GASTOS	4.438

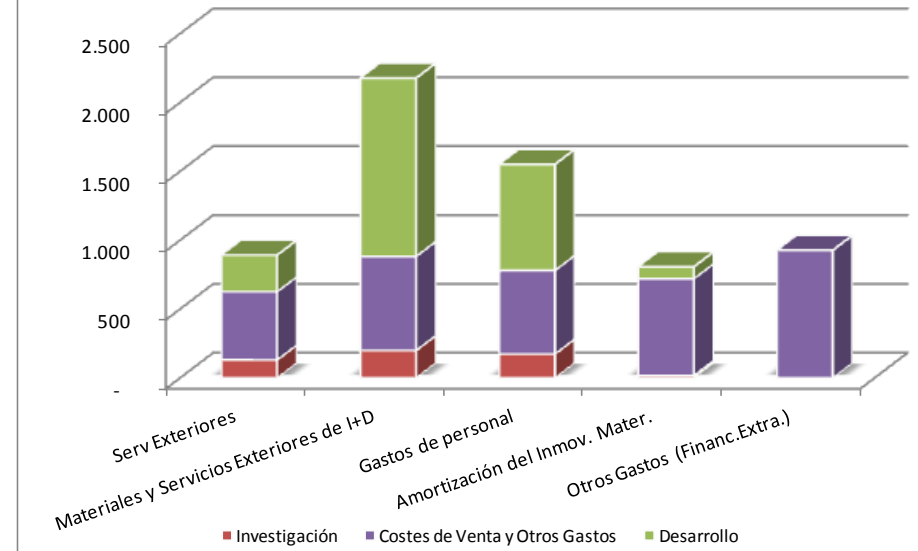
	Ejercicio 2014
DESARROLLO	2.415
INVESTIGACION	525
COSTES DE VENTA	203
OTROS GASTOS	3.213

Nota: Información expresada en Miles de Euros. / Excluidos deterioros de inmovilizado

Distribución Gastos 2015



Distribución Gastos 2014

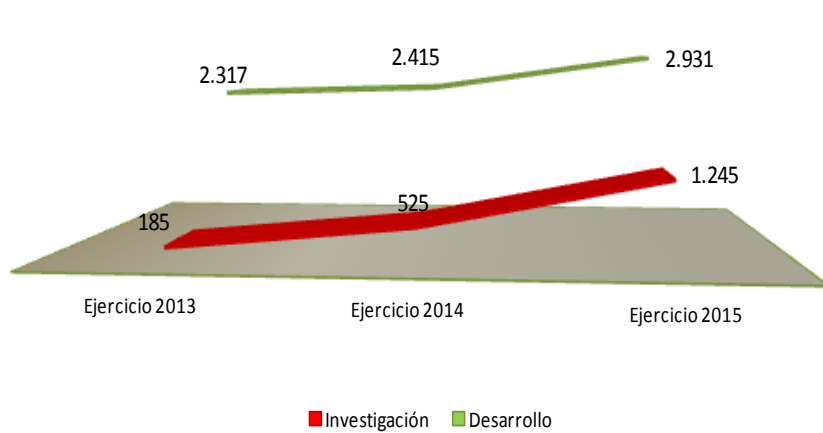


	Desarrollo	Investigación	Costes de Venta y Otros Gastos
Serv Exteriores	39	28	551
Materiales y Servicios Exteriores de I+D	1.967	995	1.504
Gastos de personal	911	206	844
Amortización del Inmov. Mater.	15	15	867
Otros Gastos (Financ.Extra.)	-	-	1.107
Total	2.931	1.245	4.872

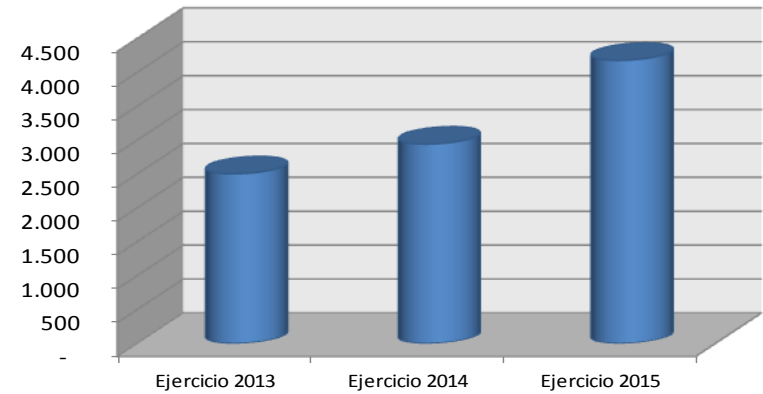
	Desarrollo	Investigación	Costes de Venta y Otros Gastos
Serv Exteriores	265	132	495
Materiales y Servicios Exteriores de I+D	1.294	200	683
Gastos de personal	770	174	607
Amortización del Inmov. Mater.	86	19	703
Otros Gastos (Financ.Extra.)	-	-	928
Total	2.415	525	3.416

Nota: Información expresada en Miles de Euros.

Inversión en I+D



Inversión total en I + D



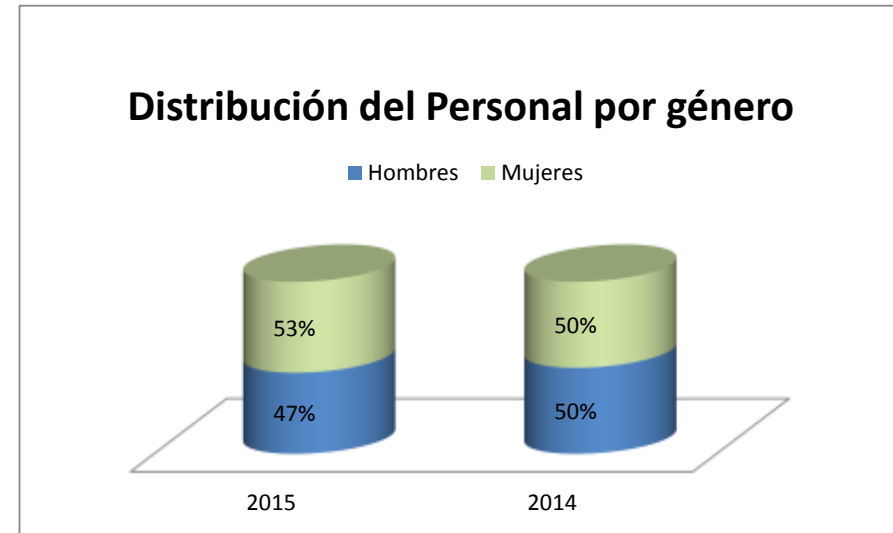
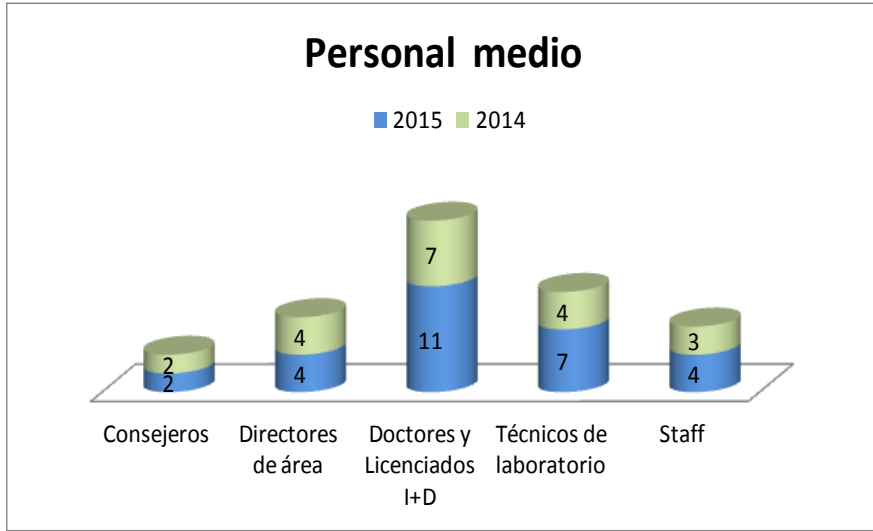
Investigación Desarrollo

	Investigación	Desarrollo
Ejercicio 2013	185	2.317
Ejercicio 2014	525	2.415
Ejercicio 2015	1.245	2.931

Inversión en I+D

Ejercicio 2013	2.502
Ejercicio 2014	2.940
Ejercicio 2015	4.176

Nota: Información expresada en Miles de Euros.



	2015	2014
Consejeros	2	2
Directores de área	4	4
Doctores y Licenciados I+D	11	7
Técnicos de laboratorio	7	4
Staff	4	3
TOTAL	28	20

	2015	2014
INTENSIDAD PERSONAL INVESTIGADOR	21	14
	75%	50%

