



ORYZON

LIDER GLOBAL EN EPIGENETICA

JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS

MADX: ORY

4 de Abril de 2018

AFIRMACIONES O DECLARACIONES CON PROYECCIONES DE FUTURO

Esta comunicación contiene información y afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro sobre Oryzon Genomics, S.A. Tales declaraciones incluyen proyecciones y estimaciones financieras con sus presunciones subyacentes, declaraciones relativas a planes, objetivos, y expectativas en relación con operaciones futuras, inversiones, sinergias, productos y servicios, y declaraciones sobre resultados futuros. Las declaraciones con proyecciones de futuro no constituyen hechos históricos y se identifican generalmente por el uso de términos como “espera”, “anticipa”, “cree”, “pretende”, “estima” y expresiones similares.

En este sentido, si bien Oryzon Genomics, S.A. considera que las expectativas recogidas en tales afirmaciones son razonables, se advierte a los inversores y titulares de las acciones de Oryzon Genomics, S.A. de que la información y las afirmaciones con proyecciones de futuro están sometidas a riesgos e incertidumbres, muchos de los cuales son difíciles de prever y están, de manera general, fuera del control de Oryzon Genomics, S.A., riesgos que podrían provocar que los resultados y desarrollos reales difieran significativamente de aquellos expresados, implícitos o proyectados en la información y afirmaciones con proyecciones de futuro. Entre tales riesgos e incertidumbres están aquellos identificados en los documentos enviados por Oryzon Genomics, S.A. a la Comisión Nacional del Mercado de Valores y que son accesibles al público.

Las afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro se refieren exclusivamente a la fecha en la que se manifestaron, no constituyen garantía alguna de resultados futuros y no han sido revisadas por los auditores de Oryzon Genomics, S.A. Se recomienda no tomar decisiones sobre la base de afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro. La totalidad de las declaraciones o afirmaciones de futuro reflejadas a continuación emitidas por Oryzon Genomics, S.A. o cualquiera de sus consejeros, directivos, empleados o representantes quedan sujetas, expresamente, a las advertencias realizadas. Las afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro incluidas en este documento están basadas en la información disponible a la fecha de esta comunicación. Salvo en la medida en que lo requiera la ley aplicable, Oryzon Genomics, S.A. no asume obligación alguna -aun cuando se publiquen nuevos datos o se produzcan nuevos hechos- de actualizar públicamente sus afirmaciones o revisar la información con proyecciones de futuro.

DISCLAIMER

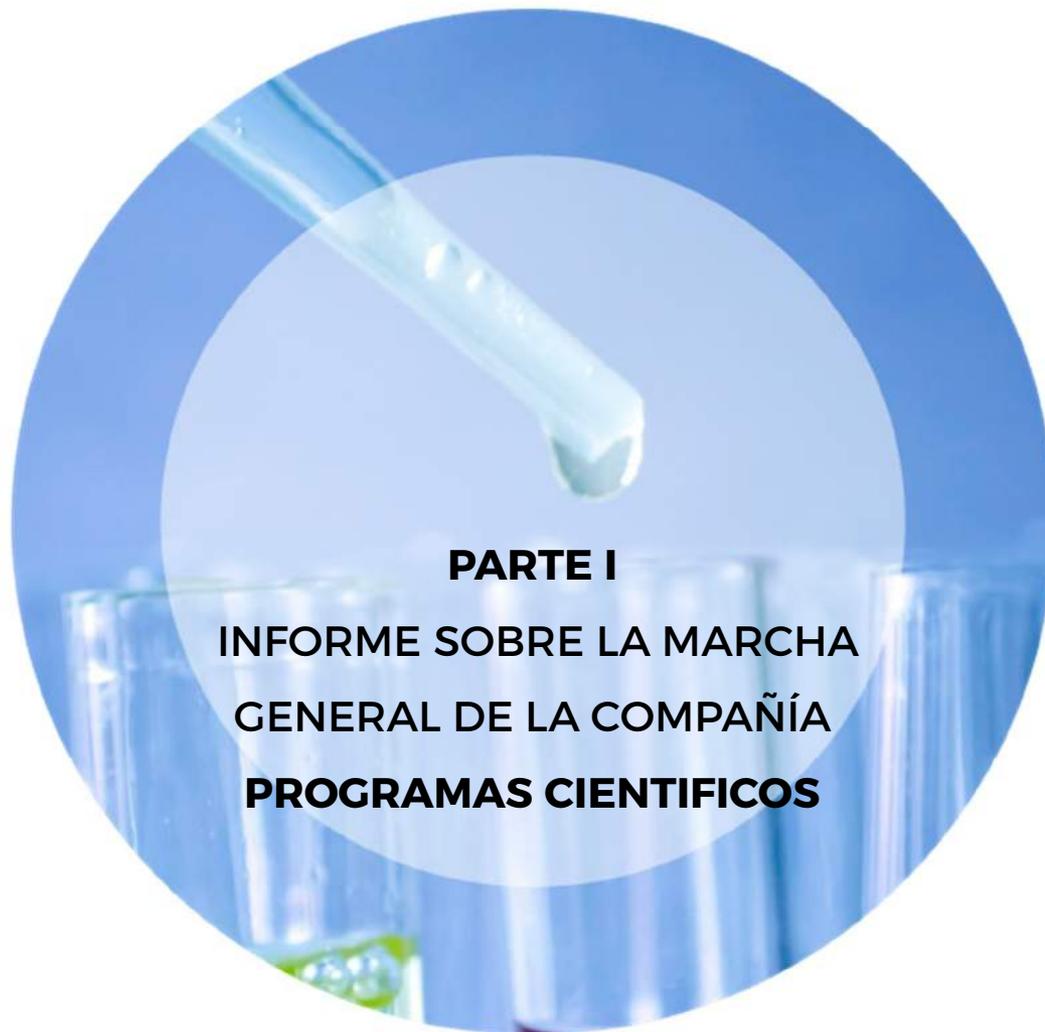
This document has been prepared by Oryzon Genomics, S.A. exclusively for use during the presentation. Oryzon Genomics, S.A. does not assume liability for this document if it is used with a purpose other than the above. The information and any opinions or statements made in this document have not been verified by independent third parties; therefore, no express or implied warranty is made as to the impartiality, accuracy, completeness or correctness of the information or the opinions or statements expressed herein. Oryzon Genomics, S.A. does not assume liability of any kind, whether for negligence or any other reason, for any damage or loss arising from any use of this document or its contents. Neither this document nor any part of it constitutes a contract, nor may it be used for incorporation into or construction of any contract or agreement. Information in this document about the price at which securities issued by Oryzon Genomics, S.A. have been bought or sold in the past or about the yield on securities issued by Oryzon Genomics, S.A. cannot be relied upon as a guide to future performance.

IMPORTANT INFORMATION

This document does not constitute an offer or invitation to purchase or subscribe shares, in accordance with the provisions of Law 24/1988, of 28 July, on the Securities Market, Royal Decree-Law 5/2005, of 11 March, and/or Royal Decree 1310/2005, of 4 November, and its implementing regulations. In addition, this document does not constitute an offer of purchase, sale or exchange, nor a request for an offer of purchase, sale or exchange of securities, nor a request for any vote or approval in any other jurisdiction. The shares of Oryzon Genomics, S.A. may not be offered or sold in the United States of America except pursuant to an effective registration statement under the Securities Act of 1933 or pursuant to a valid exemption from registration.

FORWARD-LOOKING STATEMENTS

This communication contains forward-looking information and statements about Oryzon Genomics, S.A., including financial projections and estimates and their underlying assumptions, statements regarding plans, objectives and expectations with respect to future operations, capital expenditures, synergies, products and services, and statements regarding future performance. Forward-looking statements are statements that are not historical facts and are generally identified by the words "expects," "anticipates," "believes," "intends," "estimates" and similar expressions. Although Oryzon Genomics, S.A. believes that the expectations reflected in such forward-looking statements are reasonable, investors and holders of Oryzon Genomics, S.A. shares are cautioned that forward-looking information and statements are subject to various risks and uncertainties, many of which are difficult to predict and generally beyond the control of Oryzon Genomics, S.A., that could cause actual results and developments to differ materially from those expressed in, or implied or projected by, the forward-looking information and statements. These risks and uncertainties include those discussed or identified in the documents sent by Oryzon Genomics, S.A. to the Comisión Nacional del Mercado de Valores, which are accessible to the public. Forward-looking statements are not guarantees of future performance. They have not been reviewed by the auditors of Oryzon Genomics, S.A. You are cautioned not to place undue reliance on the forward-looking statements, which speak only as of the date they were made. All subsequent oral or written forward-looking statements attributable to Oryzon Genomics, S.A. or any of its members, directors, officers, employees or any persons acting on its behalf are expressly qualified in their entirety by the cautionary statement above. All forward-looking statements included herein are based on information available to Oryzon Genomics, S.A. on the date hereof. Except as required by applicable law, Oryzon Genomics, S.A. does not undertake any obligation to publicly update or revise any forward-looking statements, whether as a result of new information, future events or otherwise. This presentation is not an offer of securities for sale in the United States. The Company's securities may not be offered or sold in the United States absent registration or an exemption from registration. Any public offering of the Company's securities to be made in the United States will be made by means of a prospectus that may be obtained from the Company or the selling security holder, as applicable, that will contain detailed information about the Company and management, as well as financial statements.



PARTE I

**INFORME SOBRE LA MARCHA
GENERAL DE LA COMPAÑÍA
PROGRAMAS CIENTIFICOS**

ORYZON: el campeón español en Epigenética

- ✓ MADX: ORY Oryzon es una Sociedad Biotecnológica cotizada en el mercado continuo español
- ✓ Compañía en **Fases Clínicas** desarrollando terapias innovadoras contra el cáncer y la neurodegeneración
- ✓ Con una **plataforma EPIGENETICA** competitiva validada científica y clínicamente
- ✓ Con tres programas en LSD1 y múltiples oportunidades terapéuticas
 - ✓ 1 en CNS → Fase IIA
 - ✓ 1 en Oncología → Listo para empezar Fase II
 - ✓ 1 en una enfermedad huérfana → Listo para empezar Fase I
- ✓ Gran cartera de patentes con tecnología desarrollada internamente
- ✓ Ciencia de primer nivel mundial

Cancer Cell
Article



Cancer Cell
Previews

ORY-1001, a Potent and Selective Covalent KDM1A Inhibitor, for the Treatment of Acute Leukemia

Tamara Maes,^{1,6,*} Cristina Mascaró,¹ Iñigo Tirapu,¹ Angels Estiarte,¹ Filippo Ciceri,¹ Serena Lunardi,¹ Nathalie Guibourt,¹ Alvaro Perdonés,¹ Michele M.P. Lufino,¹ Tim C.P. Somerville,² Dan H. Wiseman,² Cihangir Duy,³ Ari Melnick,^{3,4} Christophe Willekens,⁵ Alberto Ortega,¹ Marc Martinell,¹ Nuria Valls,¹ Guido Kurz,¹ Matthew Fyfe,¹ Julio Cesar Castro-Palomino,¹ and Carlos Buesa¹

¹Oryzon Genomics, S.A. Carrer Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, Spain

²Leukaemia Biology Laboratory, Cancer Research UK Manchester Institute, The University of Manchester, Manchester M20 4BX, UK

³Department of Medicine, Division of Hematology & Medical Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, 10065 NY, USA

⁴Department of Pharmacology, Weill Cornell Medicine, New York, 10065 NY, USA

⁵Drug Development Department (DITEP) and Hematology Department, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, 94805 Villejuif, France

⁶Lead Contact

*Correspondence: tmaes@oryzon.com

ORY-1001: Overcoming the Differentiation Block in AML

Prithviraj Bose¹ and Marina Y. Konopleva^{1,*}

¹Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

*Correspondence: mkonoplev@mdanderson.org

<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.02.014>

In this issue of *Cancer Cell*, Maes and colleagues report *in vitro* and *in vivo* findings with ORY-1001—an oral, highly potent and selective covalent small-molecule inhibitor of lysine-specific demethylase 1 (LSD1)—in development for acute myeloid leukemia (AML), as well as correlative data from two AML patients receiving ORY-1001.

UN PIPELINE EN CONTINUO AVANCE

- ✓ Una compañía centrada en LSD1
- ✓ 3 inhibidores de LSD1 diferentes en fase clínica o preclínica

MOLECULE	TARGET	INDICATION	DISCOVERY	H2L	LEAD OPTIMIZATION	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE IIA	PHASE IIB	PHASE III
ORY-1001	LSD1	Leukemia (*)	█	█	█	█	█	█		
		Small Cell Lung Cancer	█	█	█	█	█			
ORY-2001	LSD1-MAOB	Alzheimer's Disease Parkinson's Disease Other Dementias	█	█	█	█	█			
		Multiple Sclerosis Other CNS Autoimmune	█	█	█	█	█			
		Huntington's Disease Other Orphan Diseases	█	█	█	█	█			
ORY-3001	LSD1	Undisclosed Indication	█	█	█	█				
	Other KDMs	Cancer Other indications	█	█	█					
	Other Epigenetic Targets	Cancer Other indications	█	█	█					

(*) Phase I/IIA in Acute Leukemia has been done in the same trial

LA EPIGENETICA JUEGA UN PAPEL EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

- Gemelos idénticos (monocigóticos)
- Mismo ADN con mutación de riesgo GBA
- Diferentes en cuanto a síntomas del Parkinson
- Hasta 20 años de diferencia en el inicio de la enfermedad
- iPSCs derivados de pacientes: diferencia en los niveles de MAO-B



¿Podemos realmente curar o, al menos, detener la progresión del Alzheimer?



Preclínico

Estado especulativo. Sin síntomas clínicos. No se conocen biomarcadores, identificados o detectados, se supone que el cerebro experimenta un deterioro progresivo diferente al envejecimiento normal y la acumulación hipotética de péptido A β

Prodromal

MCI progresando a AD. Al menos un biomarcador. Sin síntomas clínicos más allá de episodios amnésicos

Leve

Los amigos cercanos y familiares comienzan a notar dificultades:
Problemas para encontrar la palabra o el nombre correcto;
Problemas para recordar nombres cuando se les presenta a personas nuevas;
Problemas para realizar tareas en entornos sociales o laborales. Olvidan material que acaban de leer.
Perdidas o extravíos de objetos. Problemas crecientes con la planificación u organización

Moderado

Los síntomas perceptibles para los demás: Olvido de eventos o sobre la propia historia personal. Malhumor o retraimiento, especialmente en situaciones desafiantes social o mentalmente. No puede recordar su propia dirección o teléfono. Confusión acerca de dónde están o qué día es. Cambios en los patrones de sueño, un mayor riesgo de deambular y perderse. Cambios de personalidad y comportamiento, incluyendo sospechas e ilusiones o comportamiento compulsivo y repetitivo

Severo

Etapa final de la enfermedad. Necesita asistencia las 24 horas con actividades diarias y cuidado personal. Pérdida de la conciencia de las experiencias recientes, así como de su entorno. Cambios en las habilidades físicas, incluida la capacidad para caminar, sentarse y, finalmente, tragar. Dificultades mayores para comunicarse. Vulnerabilidad a las infecciones

¿Realmente es IMPOSIBLE revertir el estado funcional una vez que las neuronas mueren?



En etapas leves a moderadas, las regiones cerebrales importantes en la memoria, el pensamiento y la planificación empiezan a verse afectadas.

Como resultado, las personas desarrollan problemas con la memoria o capacidades ejecutivas lo suficientemente graves como para interferir con el trabajo o la vida social.

Muchas personas con Alzheimer se diagnostican por primera vez en estas etapas.

Los fracasos repetitivos de fármacos contra las placas amiloides han creado un pesimismo sobre las posibilidades reales de detener o revertir el proceso de AD en los pacientes.

Sin embargo, sabemos que el cerebro, en cierto grado, puede reconectarse después de una lesión física y muerte neuronal. Las lesiones cerebrales adquiridas, como las producidas por apoplejía o trauma, inician una cascada de eventos regenerativos que duran al menos varias semanas, a veces meses.

Se ha demostrado que el cerebro es plástico después de una lesión neuronal y que la experiencia conductual puede alterar la estructura y la función neuronal en cerebros sanos y heridos.

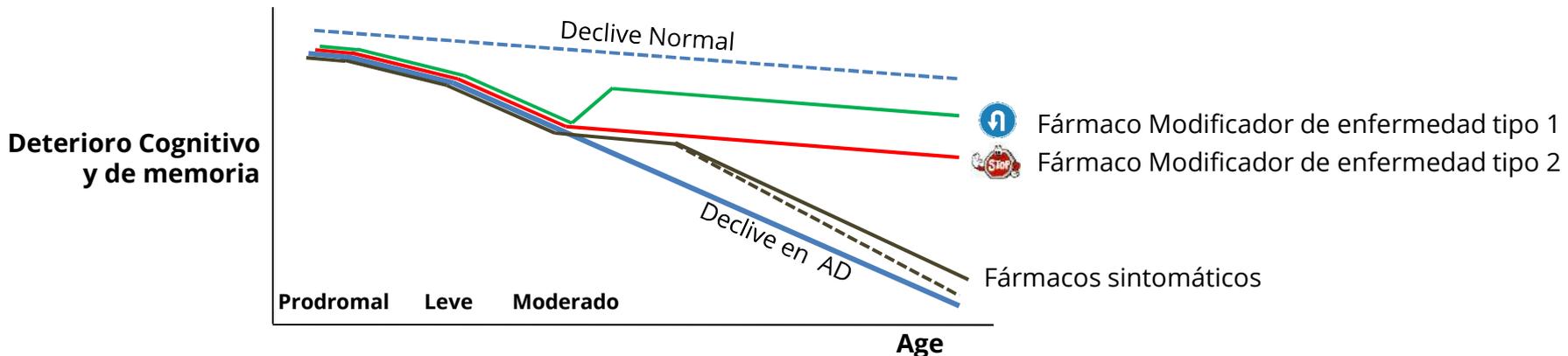


¿Cómo podemos definir un medicamento "modificador de la enfermedad" en AD?

Un medicamento que detiene el proceso degenerativo y la muerte de las neuronas tendría un valor incalculable en pacientes leves y moderados



Pero si, además, el fármaco promueve un mejor funcionamiento de las neuronas restantes, esto podría desencadenar los procesos de neuroplasticidad observados en otras afecciones cerebrales y hacer que el paciente recupere algunas de sus habilidades perdidas.



ORY-2001: Un fármaco contra el AD y la MS desarrollado en España

- ✓ Una pequeña molécula que inhibe selectivamente LSD1 y MAO-B
- ✓ Administración Oral
- ✓ Seguro en humanos en un ensayo de fase I con 106 voluntarios sanos
- ✓ Cruza la BBB y ataca la diana farmacéutica en humanos
- ✓ En Fase IIA (en EM), otros ensayos de Fase IIA planificados (AD)
- ✓ Biomarcadores identificados en animales que pueden ser de utilidad en ensayos clínicos en humanos
- ✓ Resultados positivos en **7 modelos animales diferentes** y en muchos modelos in vitro con efectos positivos en:
 - ✓ Cognición
 - ✓ Neuroprotección
 - ✓ Neuroinflamación
 - ✓ Desconexión social / Apatía
 - ✓ Agresión / Agitación
 - ✓ Otros
- ✓ Capaz de actuar de forma holística en todos los procesos que se manifiestan en pacientes con enfermedades neurodegenerativas



ORY-2001 restablece la cognición en animales modelo de AD SAMP8 adultos y viejos

Más de 200 ratones SAMP8 tratados con ORY-2001 en 10 experimentos diferentes demostraron rescate de la memoria, abajo se muestra un resumen esquemático

LEVE

MODERADO

SEVERO

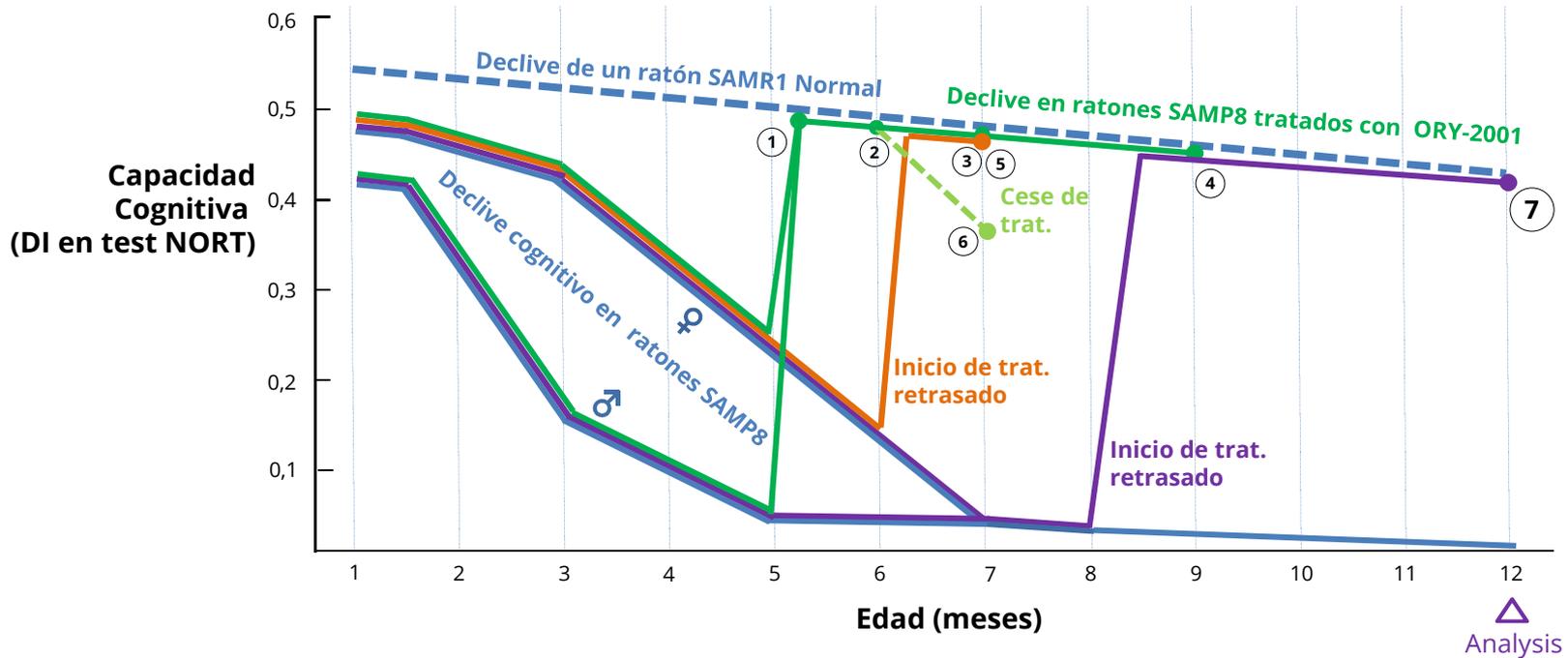


Tratamiento desde el mes 5 durante 1 semana (1), 1 mes (2), 2 meses (3) y 4 meses (4)

Tratamiento desde el mes 6 durante 1 mes (Delayed start-1) (5)

Tratamiento desde el mes 5 durante 1 mes, test en mes 7 (1 mes tras la interrupción) (6)

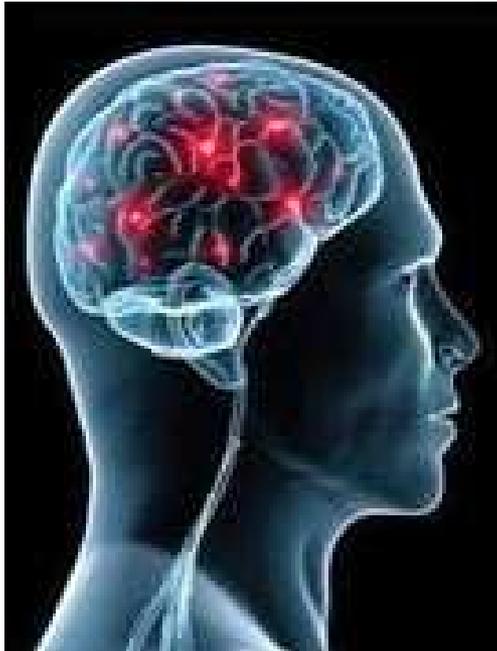
Tratamiento desde el mes 8 durante 4 meses (Delayed start-2) (7)



Los resultados en animales sugieren capacidad modificadora o curativa

En animales de experimentación modelo de AD, ORY-2001

- ✓ Reprime la acción de genes implicados en la inflamación del cerebro



- ✓ Incrementa la producción de los genes implicados en el funcionamiento neuronal (sinapsis) especialmente en el hipocampo



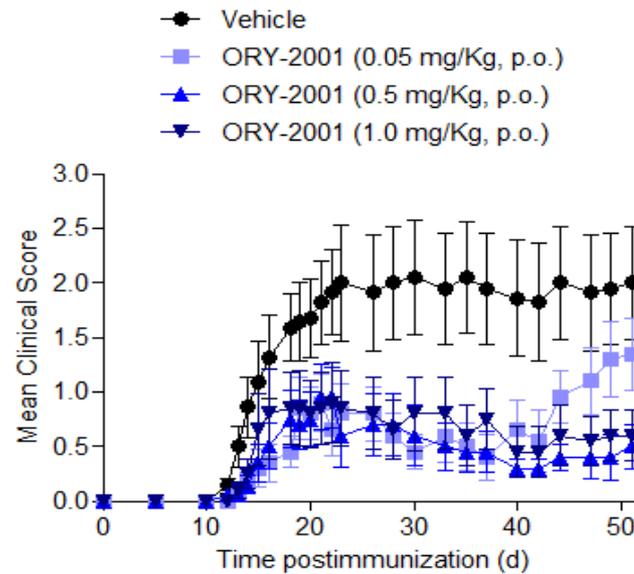
La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa autoinmune

- ✓ El modelo de EM EAE de ratón desarrolla una potente reacción autoinmune e inflamatoria

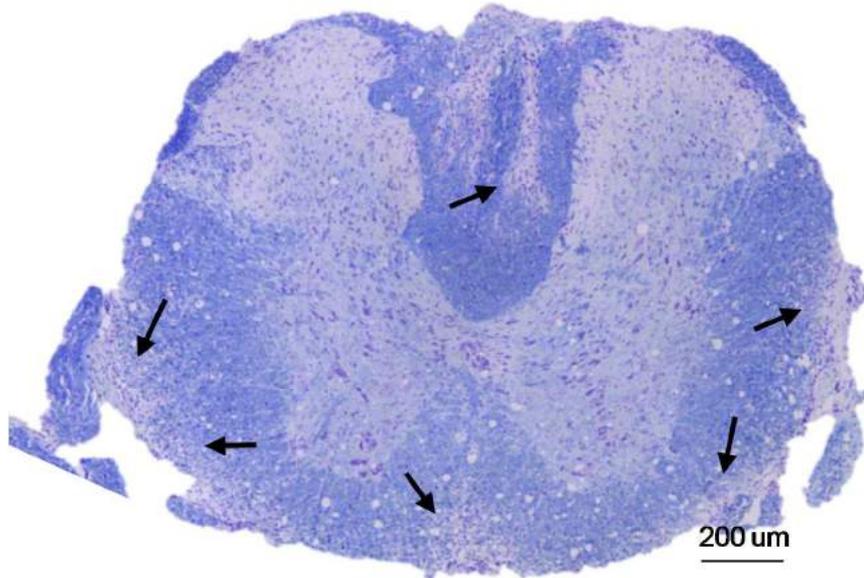


ORY-2001 reduce la inflamación en modelos de Esclerosis Múltiple

- ✓ En los animales EAE el tratamiento con ORY-2001 proporciona una protección muy importante y duradera
- ✓ El tratamiento reduce la inflamación
- ✓ Protege la médula espinal

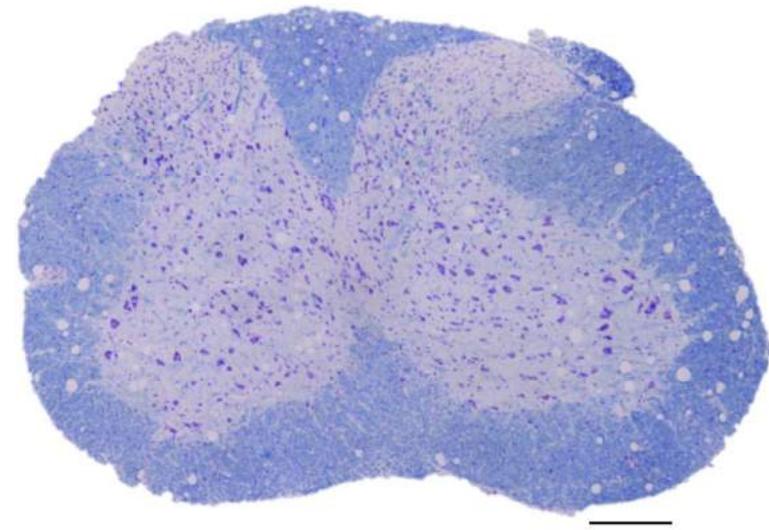


Vehiculo



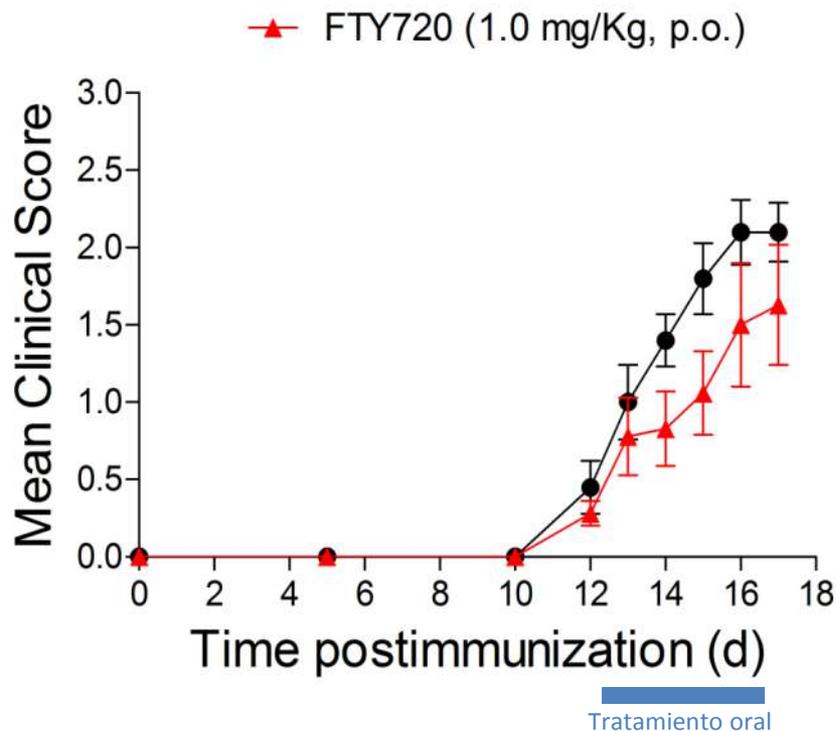
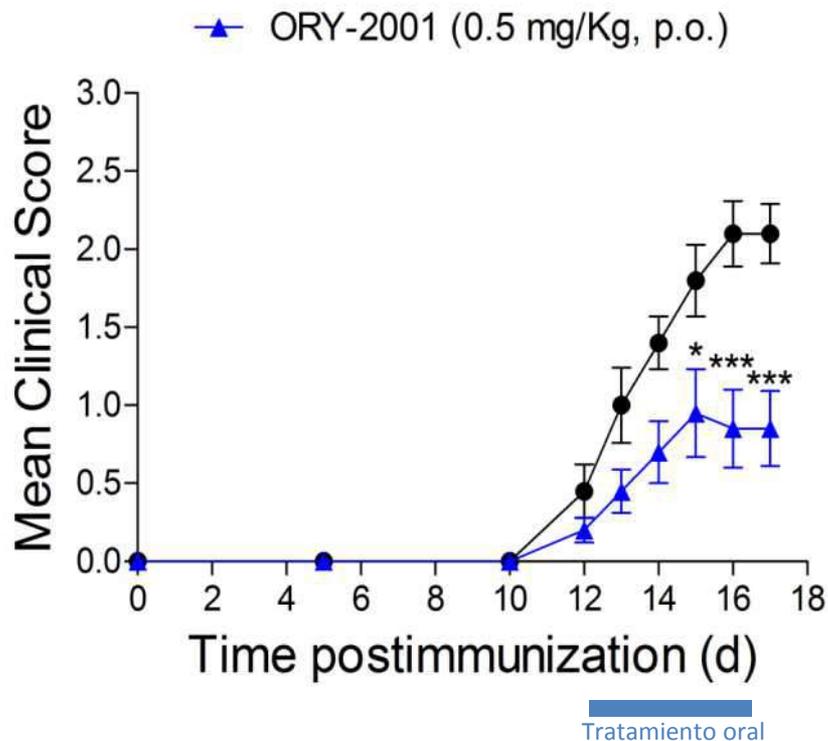
therapeutic treatment (p.o.)

ORY-2001



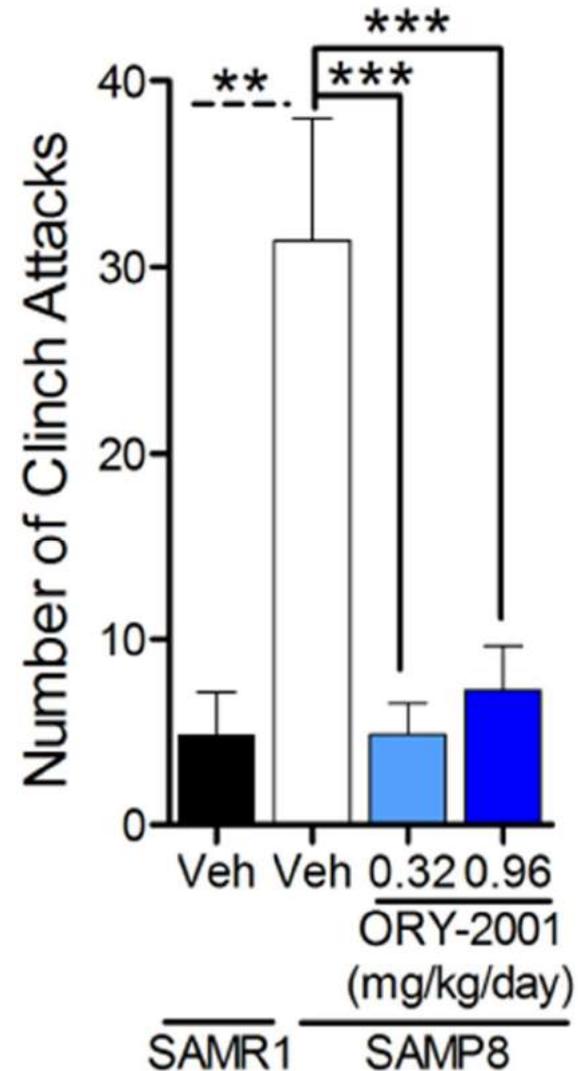
ORY-2001 protege mejor y más rápido que fármacos aprobados

- En el modelo EAE de EM ORY-2001 actúa antes y más intensamente que Fingolimod en el inicio de la Respuesta autoinmune:



ORY-2001 reduce la agresividad en ratones modelo de Alzheimer

- ✓ Los ratones son territoriales
- ✓ El ratón modelo de AD SAMP8 es muy agresivo
- ✓ El tratamiento con ORY-2001 reduce a niveles normales los diferentes parámetros de agresión **sin producir sedación**





**SAMP8 MICE treated with Vehicle
Resident Intruder test**

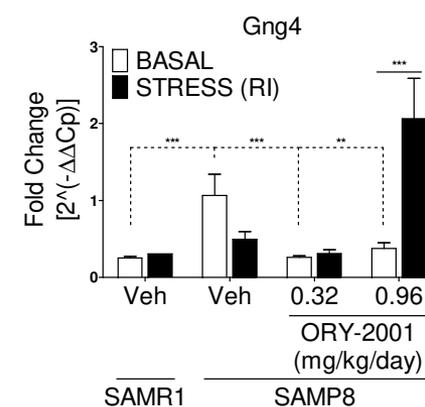
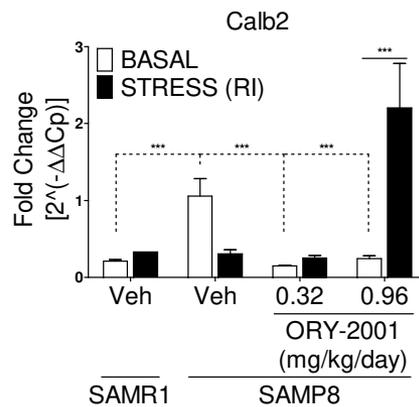
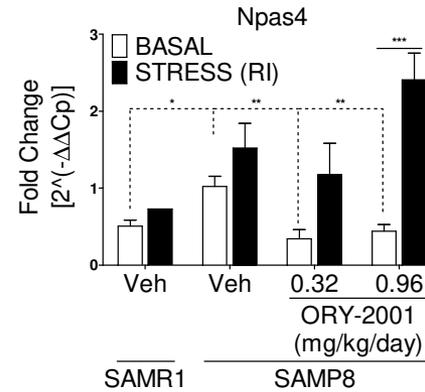
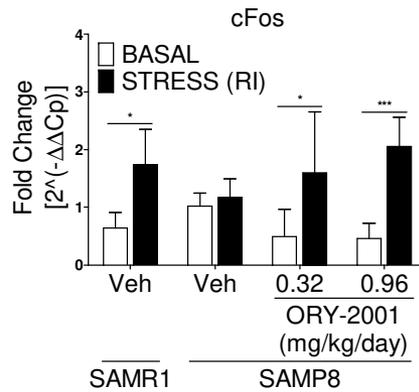


**SAMP8 MICE treated with ORY-2001 0,32mg
Resident Intruder test**

ORY-2001 produce cambios en los genes del Cortex Pre-Frontal

- ✓ Los ratones SAMP-8 tienen alterada la respuesta al stress
- ✓ ORY-2001 restaura una respuesta “más fisiológica” al stress en un número importante de genes incluyendo los genes de respuesta al estrés en el ratón SAMP-8.
- ✓ ORY-2001 reduce dramáticamente el comportamiento agresivo en los ratones SAMP-8

	SAMP8 Veh	SAMP8 0.32mg/kg/day	SAMP8 0.96mg/kg/day	SAMR1 Veh
Gng4	-1.4	0.6	3.2	2.6
Fos	-1.3	0.4	2.1	2.8
	-0.4	0.4	1.5	1.4
	0.4	0.9	1.3	0.4
Calb2	-0.5	0.3	1.3	1.4
Npas4	-0.5	1.2	1.4	1.4
	-1.1	1.1	1.8	1.1
	-0.3	0.9	1.1	1.1
	0.5	0.5	1.1	1.1
	-0.2	1.0	1.0	1.0
	-0.2	0.2	1.0	1.3
	-0.4	0.9	0.9	0.9
	0.3	0.3	0.9	-0.2
	0.2	0.1	0.8	0.2
	-0.2	0.8	0.4	0.4
	-0.3	0.4	0.8	0.7
	-0.6	0.1	0.8	1.0
	0.7	0.7	0.5	0.5
	0.7	0.7	0.6	0.6
	-0.3	0.2	0.7	0.9
	-0.2	0.3	0.7	0.5
	-0.1	0.1	0.7	0.7
	-0.4	0.7	0.7	0.7
	-0.5	0.7	0.5	0.5
	-0.3	0.7	1.0	1.0
	0.3	0.7	0.7	0.7
	-0.5	0.7	1.2	1.2
	-0.5	0.2	0.6	1.7
	-0.3	0.4	0.6	0.6
	0.5	0.4	0.6	0.6
	-0.1	0.1	0.6	-0.4
	-0.2	0.6	-0.2	-0.2
	0.1	0.5	0.6	0.6
	0.3	0.3	0.6	0.3
	-0.1	0.1	0.6	0.1
	0.6	0.6	-0.3	-0.3
	-0.4	0.6	-0.4	-0.4
	0.2	0.6	0.1	0.1
	0.2	0.1	0.6	0.5
	0.6	0.6	0.2	0.2
	0.1	0.5	0.5	0.5
	0.2	0.5	0.5	0.5
	-0.2	0.3	0.5	0.9
	-0.5	-0.2	0.5	0.9
	-0.2	0.2	0.5	0.5
	0.3	0.2	0.5	1.0
	-0.6	-0.2	0.5	1.2
	0.1	0.5	0.2	0.2
	0.3	0.5	-0.3	-0.3
	-0.5	0.5	0.5	0.5



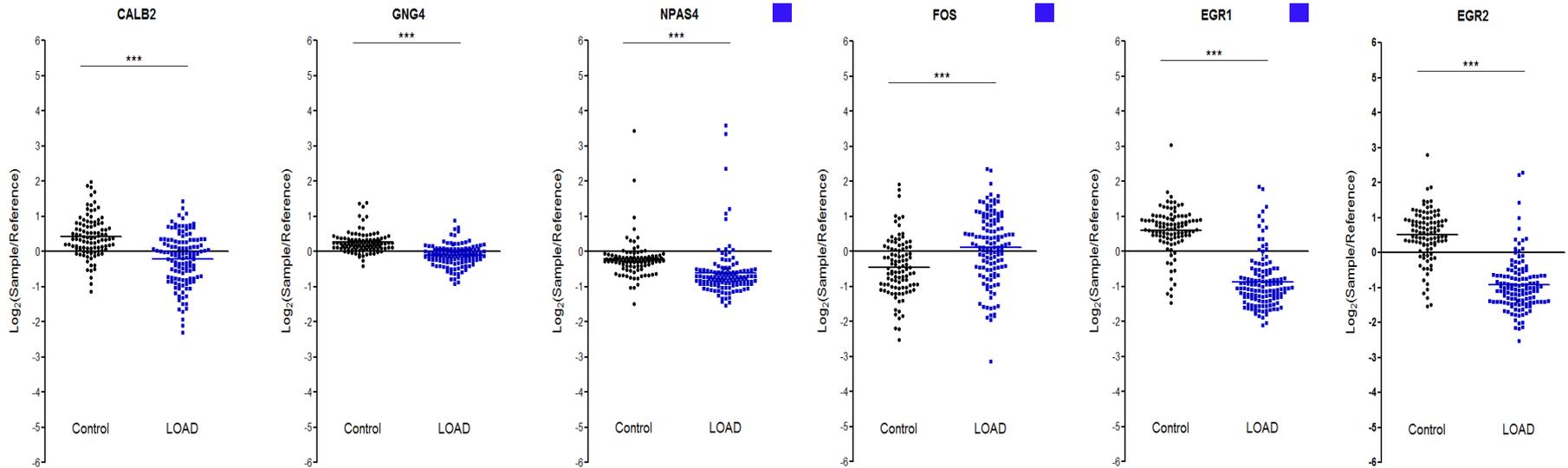
IEGs
“Immediate-early response genes”
Genes de Respuesta Inmediata

Importancia de estos cambios en la enfermedad de Alzheimer:

IEGs

- ✓ Muchos genes con respuesta al estrés alterada en el modelo SAMP8 frente al ratón normal SAMR1 (aumento de la respuesta basal y / o reducida)
- ✓ Muchos de estos genes también están desregulados en humanos AD
- ✓ En ratones SAMP8, su respuesta puede ser restaurada (o incluso mejorada) por ORY-2001

Human PFC



Independent dataset: GSE44770 (PFC in LOAD vs control)

Un estudio de Seguridad de Fase I en 106 voluntarios adultos y ancianos demostró :

1. Sin efectos secundarios de relevancia
2. Seguridad hematológica probada
3. Penetración en el cerebro probada alcanzando dosis terapéuticas

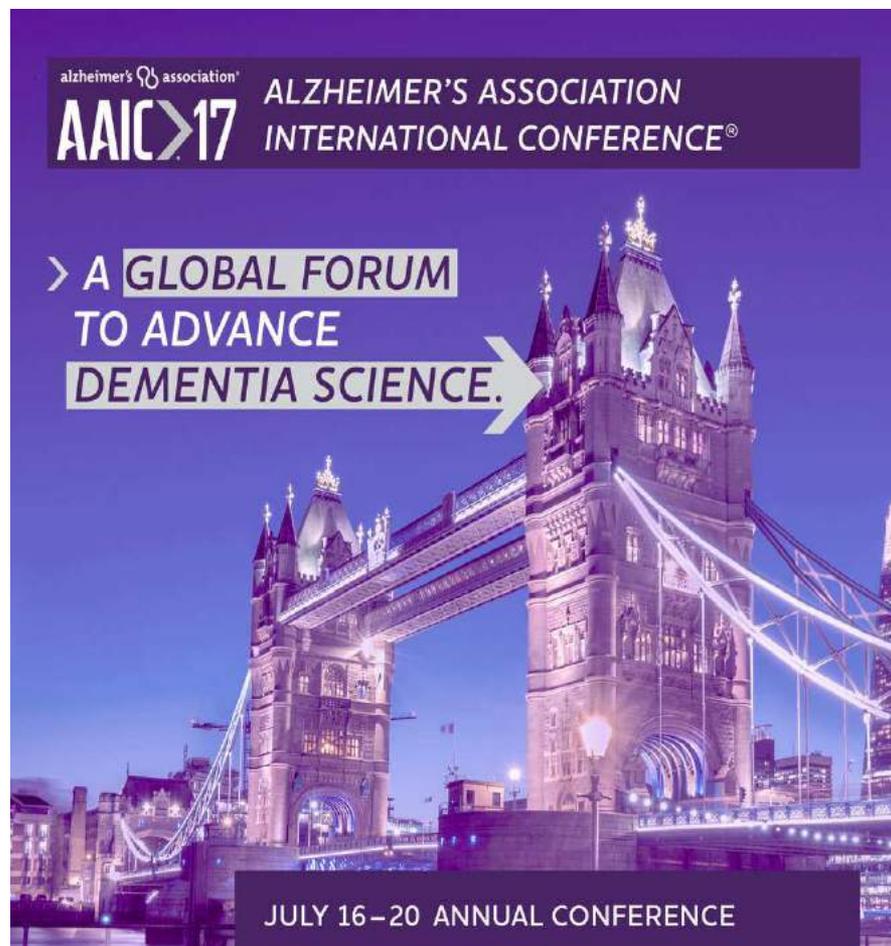
Phase I, single center, double blind, parallel, ascending single and multiple dose trial.

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



Datos presentados en AAIC-2017

ORY-2001 Inicia su primer estudio en Fase II-A



SATEEN Un estudio en Esclerosis Múltiple

Seguridad, **T**olerabilidad y **E**ficacia en una aproximación **EPIGENÉTICA** para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

APROBADO por la AEMPS (30 Octubre 2017)

4 Hospitales en España; 24 pacientes (RR & SP)

ETHERAL : Epigenetic THERapy in ALzheimer's Disease

Estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble-ciego, controlado contra placebo de 3 brazos con 26 semanas de tratamiento en paralelo para evaluar la seguridad, tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con Alzheimer leve o moderado

Población: No. de pacientes: **90 (*)**

Randomización : 2/2/1

2 brazos con 2 dosis de ORY-2001 (36/36) y uno con placebo (18)

Sitios: 12-15 Hospitales (Europa) + US

Clinical Study Time Frame:

- First patient in: 1Q 2018
- Last patient last visit: 1Q 2019
- Study end: 4Q 2019

* 120 si se incluye hospitales en USA

ETHERAL

Resultados a Evaluar:

End-point Primario :

Frecuencia y gravedad de reacciones adversas

End-points exploratorios:

Cognición: MMSE, ADAS-cog 14, Cogstate battery

Funcionalidad: CDR-SB, Dependence scale

Otros test de comportamiento, apatía y agresividad

Biomarcadores: MRI, CSF (AD, Nuevos por ej S100A9, YKL40) y otros marcadores LCR y periféricos

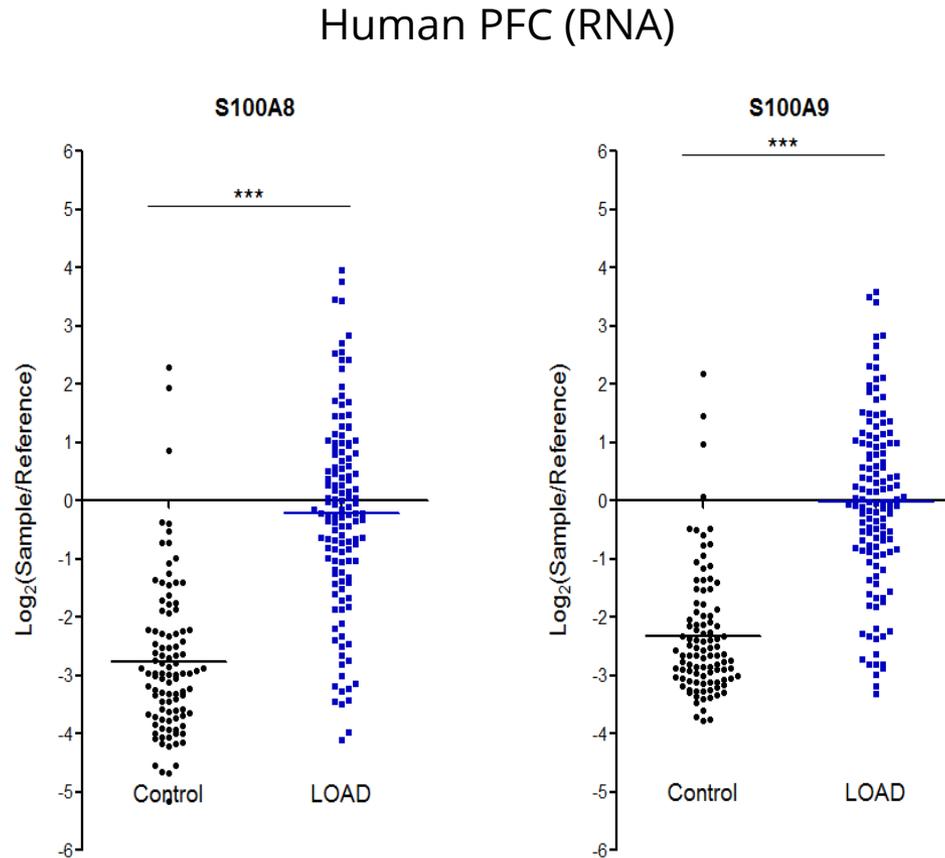
CTA solicitado en España, Francia y Reino Unido



Primera aprobación esperada en Abril-Mayo

Análisis de Biomarcadores en la Fase II en AD

- ✓ Se ha descrito que los niveles de S100A9 se encuentran aumentados en el cerebro en pacientes con EA



S100a8 and S100a9 were in TOP10 up-regulated genes in LOAD dataset

Also: S100a11, C1qa, C1qb, C1qc, Fcgr1g

✓ S100A9 en LCR de pacientes de EA

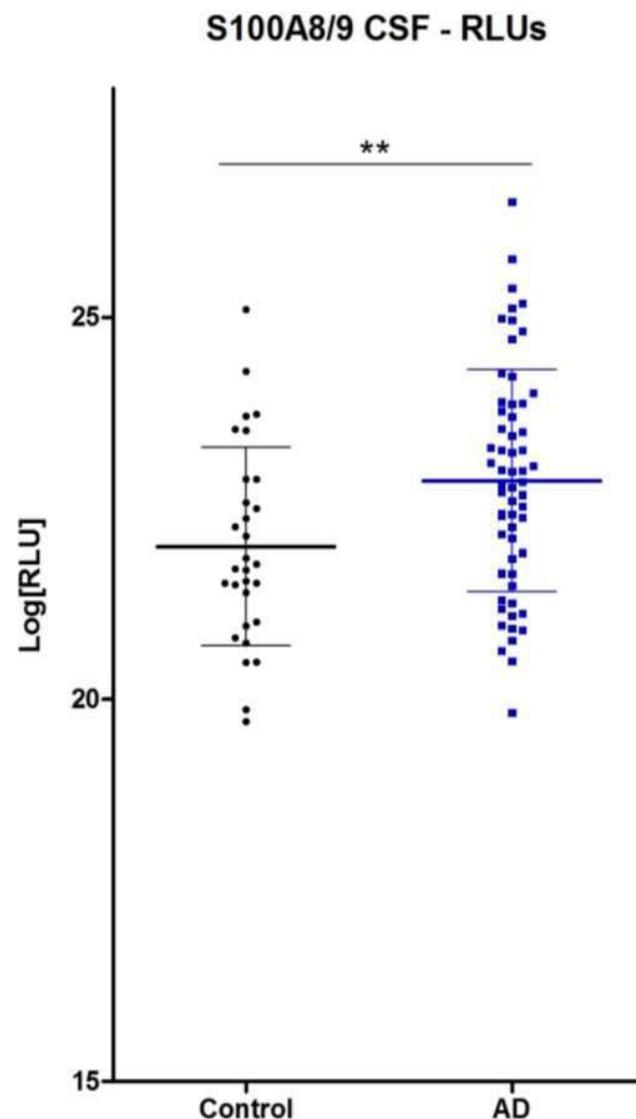
ORYZON ha conseguido poner a punto un ensayo muy robusto y sensible para medir los niveles de S100A8/A9 en LCR

Se han medido los niveles por triplicado en 90 muestras humanas :

- 30 muestras de pacientes de AD leve
- 30 muestras de pacientes de AD moderado
- 30 controles sanos de igual edad

Conclusiones

- Los niveles de proteína S100A8/A9 en LCR están incrementados en los pacientes de AD respecto a los controles sanos.
- Podemos medir de forma robusta los niveles de S100A8/A9 en LCR
- Se van a monitorizar los cambios en los niveles de S100A8/A9 en LCR en los pacientes tratados con ORY-2001



ORY-2001 Un fármaco para el tratamiento integral del AD y de otras enfermedades neurodegenerativa íntegramente desarrollado en España.

Que actúa de forma global en las diferentes dimensiones que afectan a los pacientes.

Liderando la Epigenética mundial en CNS





ORY-1001 en Cancer



LSD1 es una diana farmacológica para CANCERES HEMATOLÓGICOS, y en particular para algunos subtipos de Leucemia Mieloide : *mixed lineage leukemia* MLL-AML

✓ Los inhibidores de LSD1 de Oryzon bloquean la progresión de la leucemia en ratones experimentales MLL-AF9 AML

✓ Los inhibidores de LSD1 de Oryzon bloquean el funcionamiento de las células madre “Leukemia Stem Cells” pero no afectan a las células madre normales

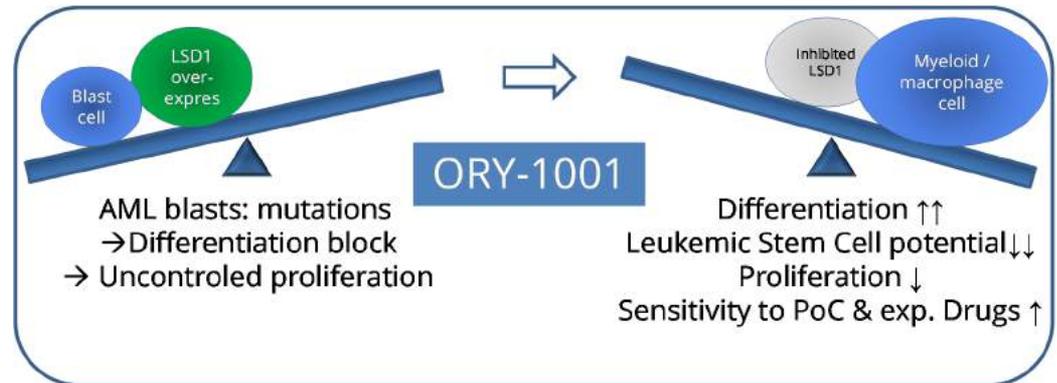


Cancer Cell
Article



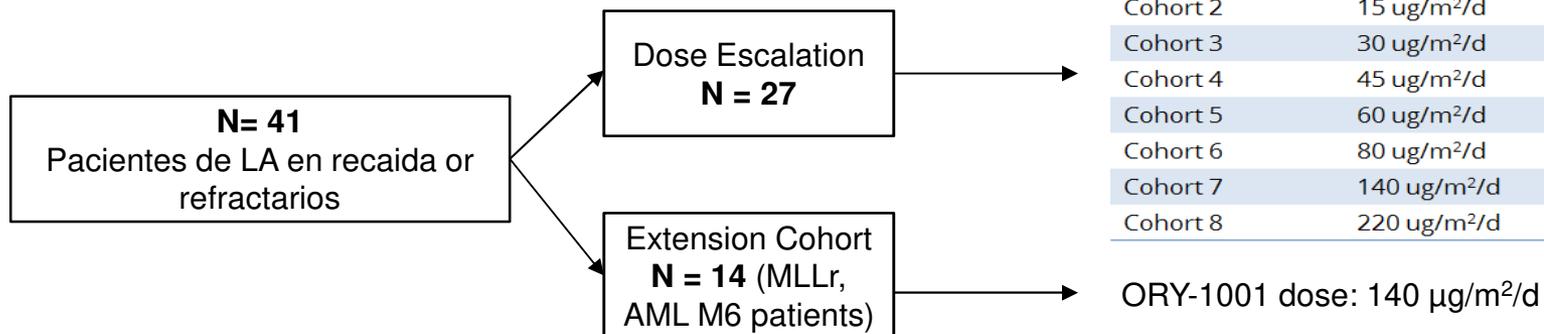
ORY-1001, a Potent and Selective Covalent KDM1A Inhibitor, for the Treatment of Acute Leukemia

Tamara Maes,^{1,2} Cristina Mascaro,¹ Migo Tirapu,¹ Angela Estarke,¹ Filippo Cicceri,¹ Serena Lunardi,¹ Nathalie Gubourt,¹ Alvaro Pardoña,¹ Michele M.P. Luffino,¹ Tim C.P. Somervaille,¹ Dan M. Wiseman,¹ Changliu Day,² Ari Malnick,^{1,3} Christophe Wilkens,¹ Alberto Ortega,¹ Marc Martelli,¹ Nuria Valls,¹ Guido Kurze,¹ Matthew Fyfe,¹ Julio Cesar Castro-Palominio,¹ and Carlos Bueso¹
¹Oryzon Genomics, S.A. Carer Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, Spain
²Leukaemia Biology Laboratory, Cancer Research UK Manchester Institute, The University of Manchester, Manchester M20 4BX, UK
³Department of Medicine, Division of Hematology & Medical Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, 10065 NY, USA
⁴Department of Pharmacology, Weill Cornell Medicine, New York, 10065 NY, USA
⁵Drug Development Department (DTEP) and Hematology Department, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, 94805 Villejuif, France
Lead Contact
*Correspondence: tmaes@oryzon.com



El primer ensayo clínico con un inhibidor de LSD1: Una Fase I/IIA con ORY-1001 en AL (I)

FASE 1/2a DISEÑO del ESTUDIO:

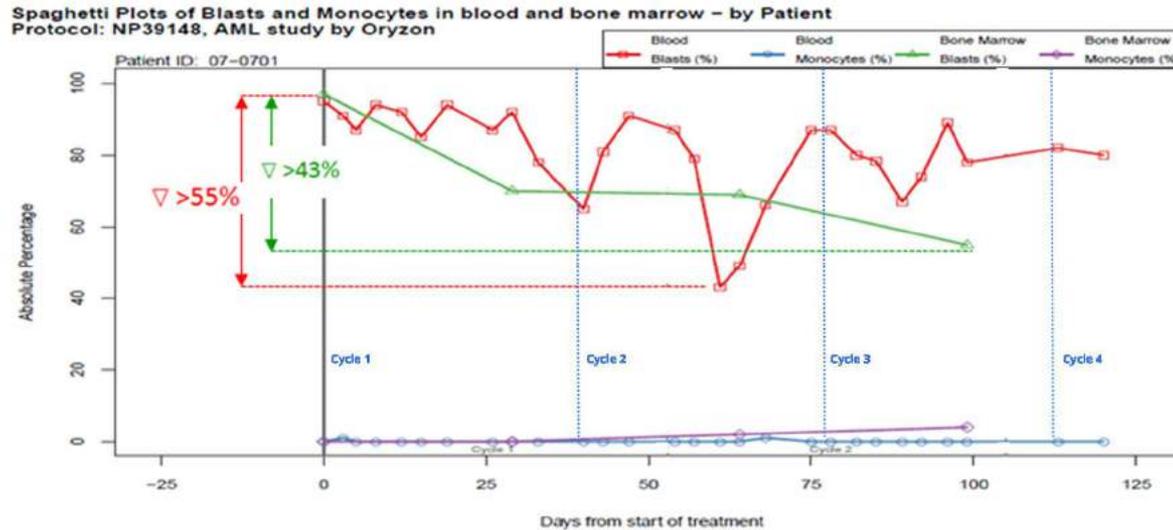


Fase I (Resumen del escalado de Dosis)

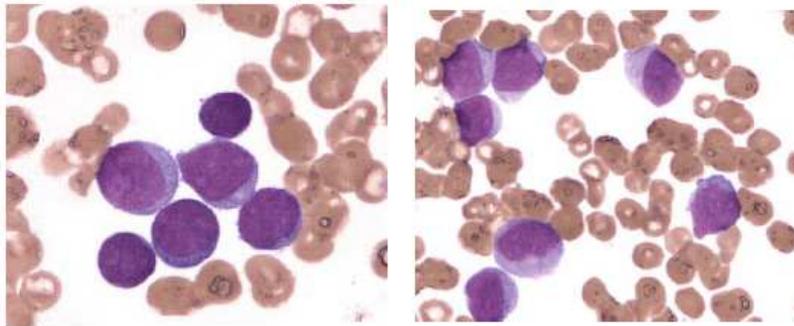
- ✓ ORY-1001 fue bien tolerado. Las toxicidades predichas fueron trombocitopenia y anemia. La gran mayoría de los EA y EAG probablemente estaban relacionados con la enfermedad subyacente y no con el medicamento
- ✓ Los eventos adversos observados en MTD fueron: Infecciones pulmonares, fatiga severa, eritema nudoso
- ✓ Los resultados del estudio sugieren una dosis máxima tolerada de 220 µg / m² / d, El SMC recomendó una dosis de 140 µ / m² / d para futuros estudios.
- ✓ Excelente biodisponibilidad oral en humanos y farmacocinética
- ✓ 1 CRi y además 5 pacientes mostraron indicios de respuesta clínica en las cohortes 3, 5, 6 y 7

ORY-1001 Phase IIa: extension arm - Therapeutic effects

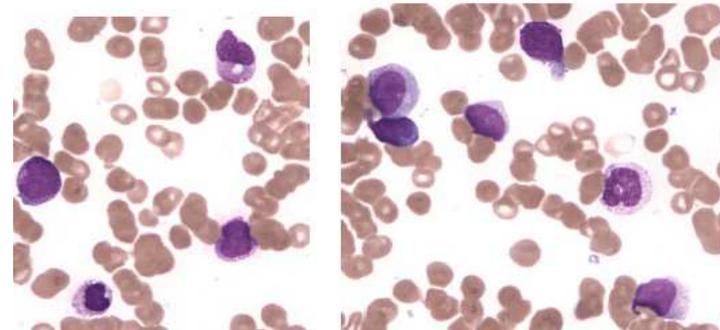
- ✓ 55% de reducción en los blastos en el paciente 0701 (MLL-AF M4)



Bone marrow 12/15/2015 = baseline



Bone marrow 03/24/2016 = C3D29



- ✓ Baseline = 97% BM blasts

- ✓ Post ORY-1001 (2 ciclos de tratamiento) = **55% reducción de blastos**
- ✓ **Diferenciación Granulocítica = 28%**

PHASE I/IIA CONCLUSION HIGHLIGHTS:

✓ *Preliminary data presented at ASH 2016.*

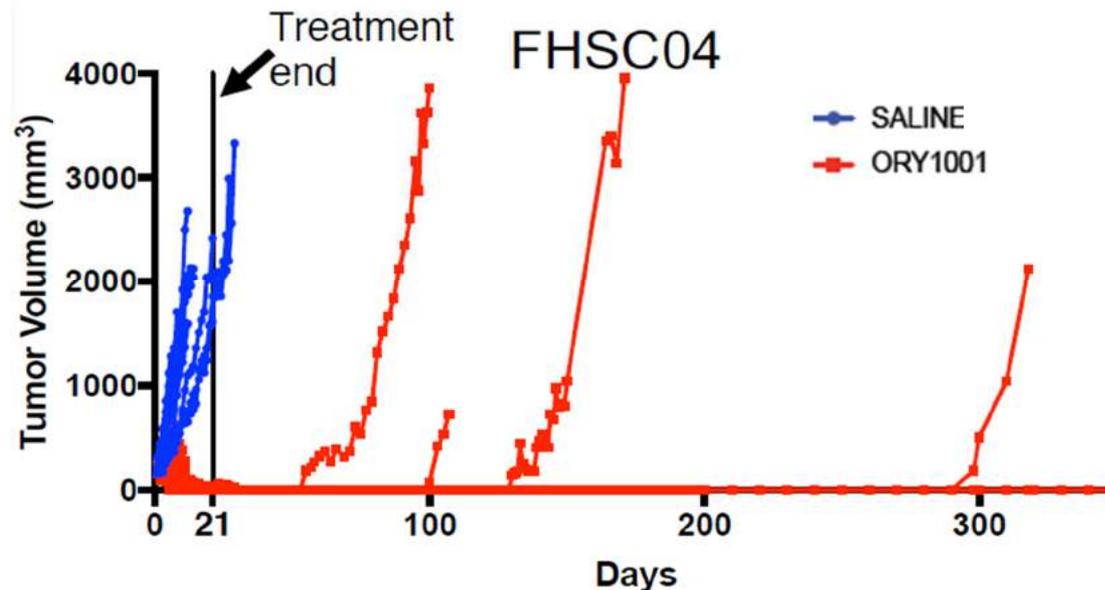
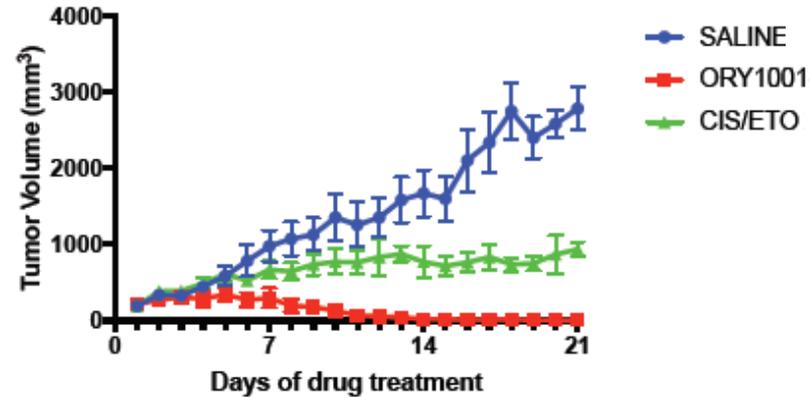
- ✓ ORY-1001 se administró a 41 pacientes
- ✓ Excelente biodisponibilidad oral en humanos y excelentes parámetros PK
- ✓ Los biomarcadores farmacodinámicos (MLLr) permiten monitorizar la respuesta a ORY-1001 en pacientes con LMA M4 / M5
- ✓ **Tasa de respuesta del 22% (6/27)** en la parte de búsqueda de dosis de la fase 1, **incluida una CRi** (remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo)
- ✓ **Tasa de respuesta del 46% (6/13)** de los pacientes con LMA recidivante / refractaria mostraron actividad clínica antileucémica en el brazo de extensión (Fase II-A)
- ✓ Remisión parcial de la médula ósea en 50% (2/4) de los pacientes con M6, lo que sugiere una estabilización de la enfermedad
- ✓ El 100% (5/5) de la fusión del gen MLL con muestras evaluables de PD mostraron evidencia de diferenciación de blastos mediante análisis de qRT-PCR
- ✓ El 67% (4/6) de los pacientes con leucemia MLL mostraron evidencia de diferenciación morfológica de células blásticas (2 pacientes experimentaron un síndrome de diferenciación)
- ✓ 15% (2 (M6) / 13) respuestas parciales de médula ósea y 1 paciente MLL con 3 meses de mejoría hematológica
- ✓ **De todos los pacientes del estudio de fase 1 / 2a, se observó actividad antileucémica en el 29% de los pacientes (12/41), incluido un CRi**

Cáncer de Pulmón de Célula Pequeña: ORY-1001 PDX-SCLC xenografts

✓ La respuesta a ORY-1001 en modelos PDX is variable, pero en algunos casos muy potente

✓ Modelo FHSC04: derivado de un paciente SCLC que recayó después de la terapia de primera línea. Una única dosis de ORY-1001 elimina completamente el tumor

✓ **6/10 de los ratones FHSC04 tratados con ORY-1001 no había recaído después de más de 300d después del cese de tratamiento con ORY-1001**



Data from
David MacPherson Lab

FRED HUTCHINSON
CANCER RESEARCH CENTER
A LIFE OF SCIENCE

- ✓ Oryzon licenció los derechos globales de ORY-1001 a Roche (2014). Después de la decisión de Roche de discontinuar el programa (Julio 2017), Oryzon ha recuperado los derechos de la molécula (enero 2018).
- ✓ Oryzon continuará el desarrollo clínico de ORY-1001. Se ha incorporado a la Dra. Lori Kunkel como Asesor Científico en Oncología
- ✓ En SCLC, anticipamos introducir la estratificación de pacientes usando biomarcadores identificados en un proximo ensayo de Fase II-A
- ✓ El escenario preferido de la compañía es licenciar este activo de forma preferente para poder concentrar los esfuerzos en SNC

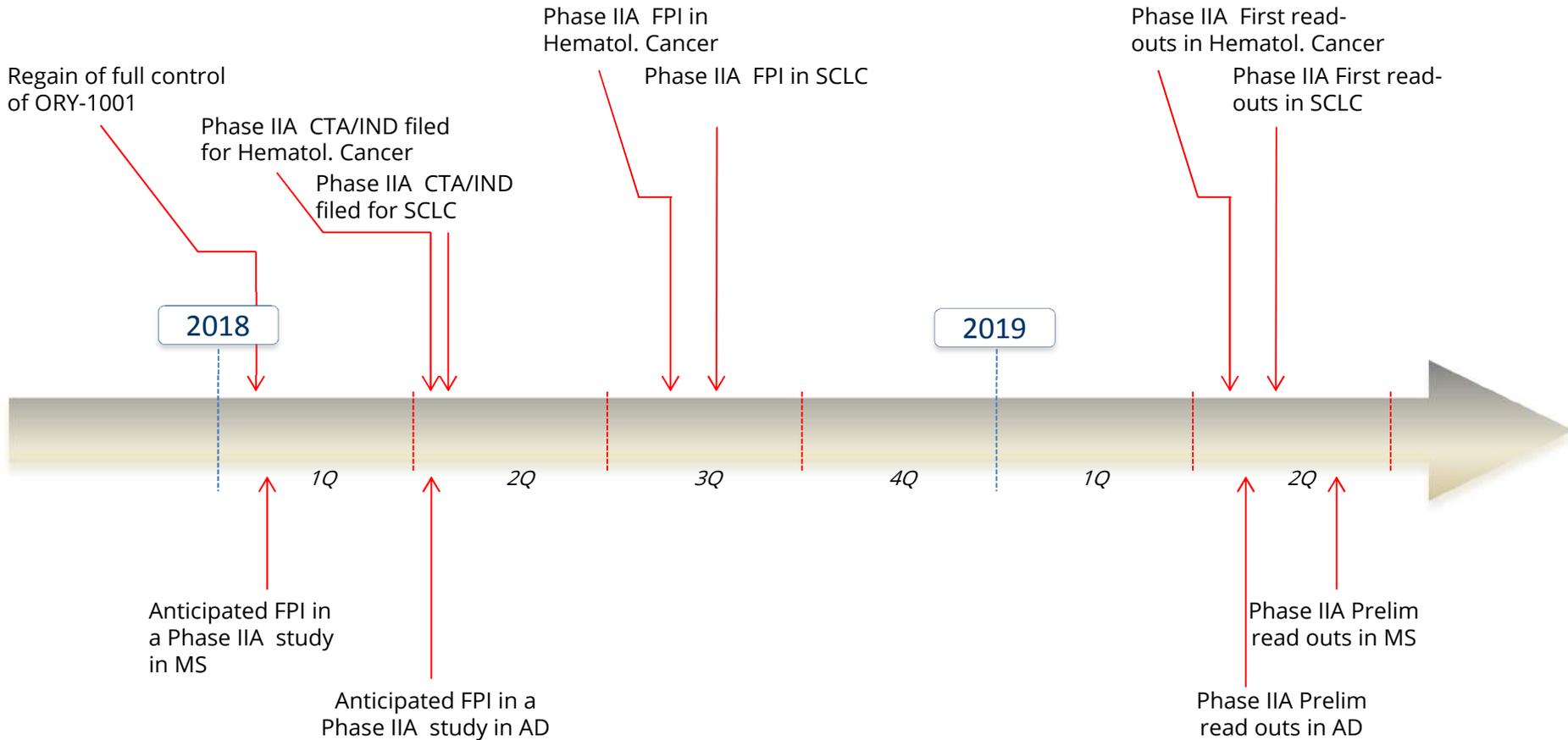
➤ **Se está preparando una nueva Fase I / IIa en SCLC**

➤ **Se está preparando un seguimiento de la Fase IIa en AML-MDS en combinación con otros agentes**

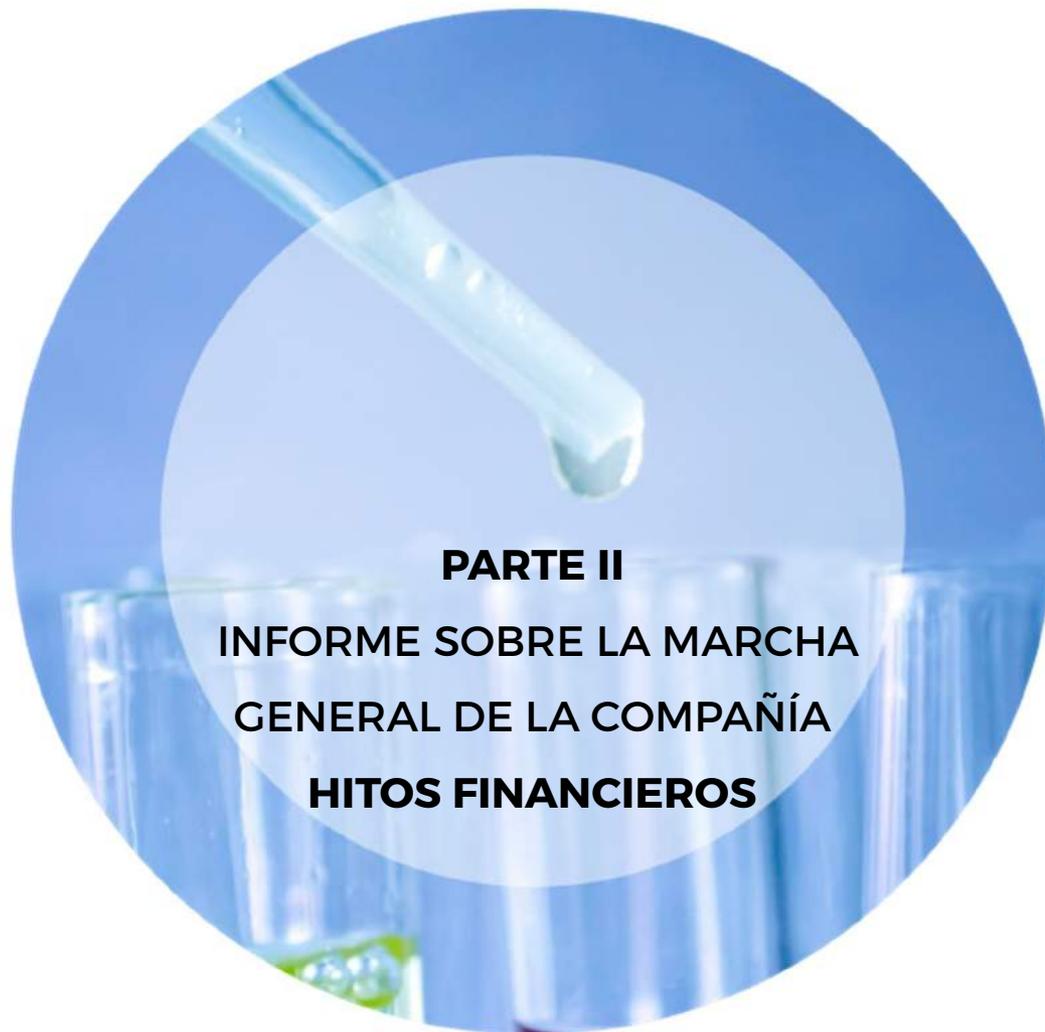
➤ **Inicio previsto para ambos 2H 2018**

CATALIZADORES DE VALOR PREVISTOS

ORY-1001: LEAD CANCER ASSET



ORY-2001: LEAD CNS ASSET



PARTE II

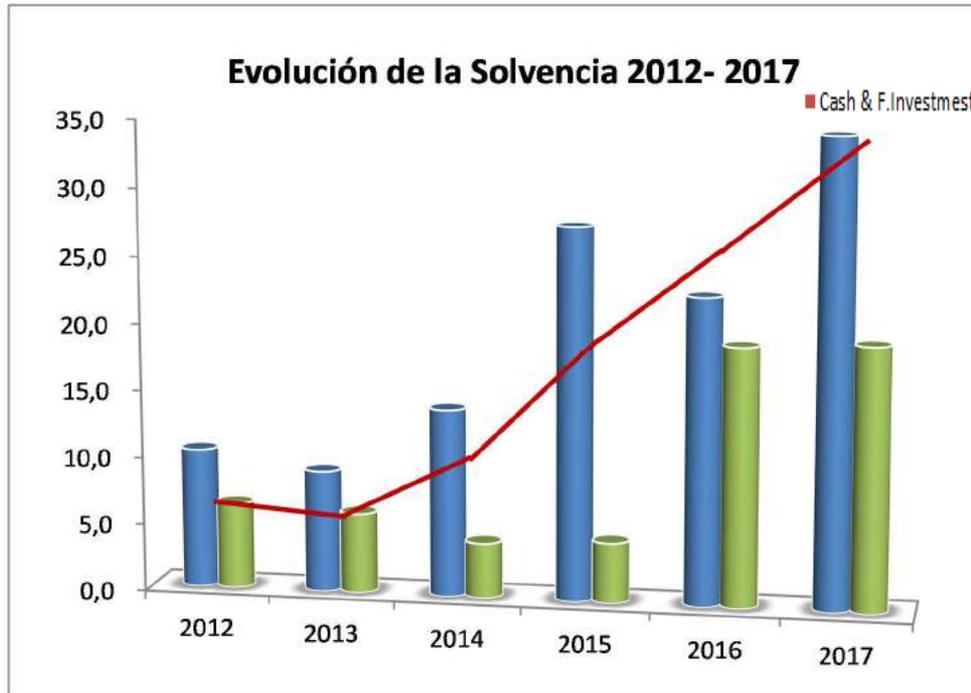
**INFORME SOBRE LA MARCHA
GENERAL DE LA COMPAÑÍA**

HITOS FINANCIEROS

Patrimonio Neto → 34,4 Mio / €
Caja e inversiones financieras → 35,1 Mio / €
Endeudamiento financiero → 23,4 Mio / €



Patrimonio Neto → 56,4%
Recursos permanentes → 85,8%
Exigible a corto plazo → 14,2%



FINANCIACION BANCARIA:

- 83% participación en la deuda financiera
- 19,4 Mio / € de financiación viva
- Sin garantías ni avales

FINANCIACION PUBLICA

- 17% participación en la deuda pública
- 3,9 Mio / € de financiación viva



Distribución de la Deuda Financiera 2017



Millones / €

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Patrimonio Neto	10,3	9,0	13,9	27,6	22,7	34,4
Inversión Financiera	2,8	2,2	9,3	21,7	27,3	35,1
Deuda Financiera	6,4	5,9	4,1	4,5	19,2	19,5
Deuda Pública	3,0	4,8	5,0	4,6	4,0	3,9

Oryzon Raises EUR 18 Million through a Private Placement with US and European Investors

BARCELONA, SPAIN--(Marketwired - March 31, 2017) -

Oryzon Genomics, S.A. (MAD: ORY) ("**Oryzon**" or the "**Company**"), a public clinical-stage biopharmaceutical company leveraging epigenetics to develop therapies in diseases with strong unmet medical need, today announced the successful completion of a capital increase of 5,693,565 new common shares, with gross proceeds of approximately EUR18.2 million. This represents the maximum capital increase the company could undertake under the current approved resolutions of its General Assembly.

el Periódico
ECONOMÍA

PORTADA | INTERNACIONAL | POLÍTICA | ECONOMÍA | SOCIEDAD | BARCELONA | DEPORTES | OJO Y CULTURA | E

Actualidad Móvil | Zona Franca | Fira de BCN | Vivienda | +Innovación | +Valor |

abertis

Oryzon amplía capital en 18,2 millones de euros

16 Capital / Compañías

Avance en los ensayos

La española **Oryzon** entra en la élite farmacéutica frente a esclerosis y alzhéimer

CincoDías
Jueves 13 de abril de 2017

Inversores internacionales participan en la ampliación de capital de la firma

El laboratorio espera comenzar los estudios con pacientes a partir de verano

RED INTERNACIONAL DE COLABORACIONES EN INVESTIGACIÓN



Our research has been partly funded by competitive grants





PARTE III

INFORMACION FINANCIERA

Primero

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 2017.

Datos Financieros Principales

Junta General de Accionistas
4 de Abril de 2018



Mayor inversión I+D por fase Clínica ORY2001.

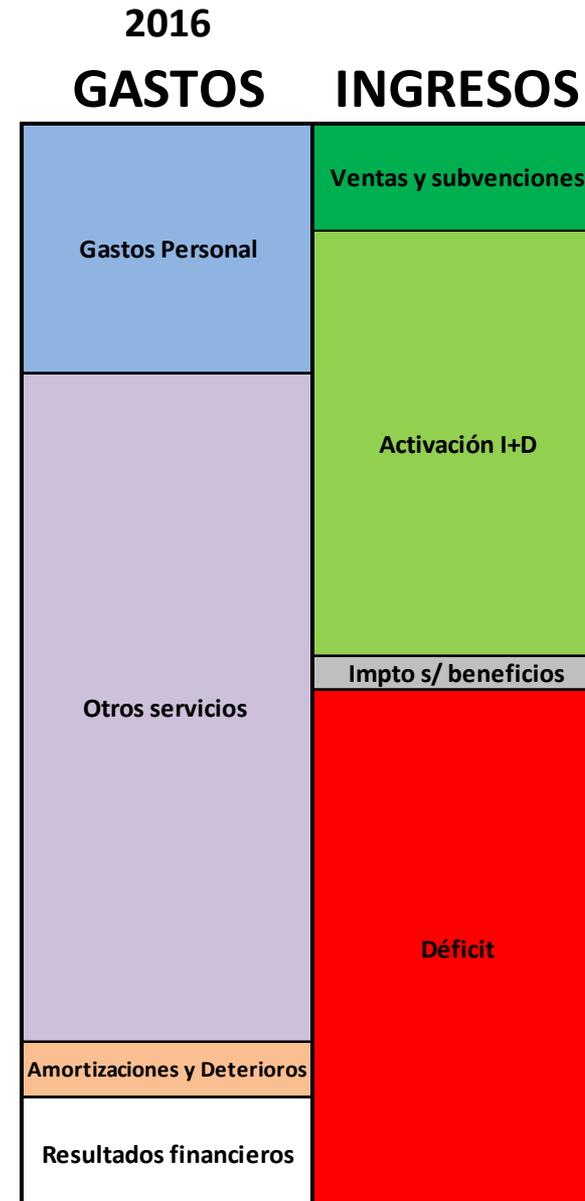
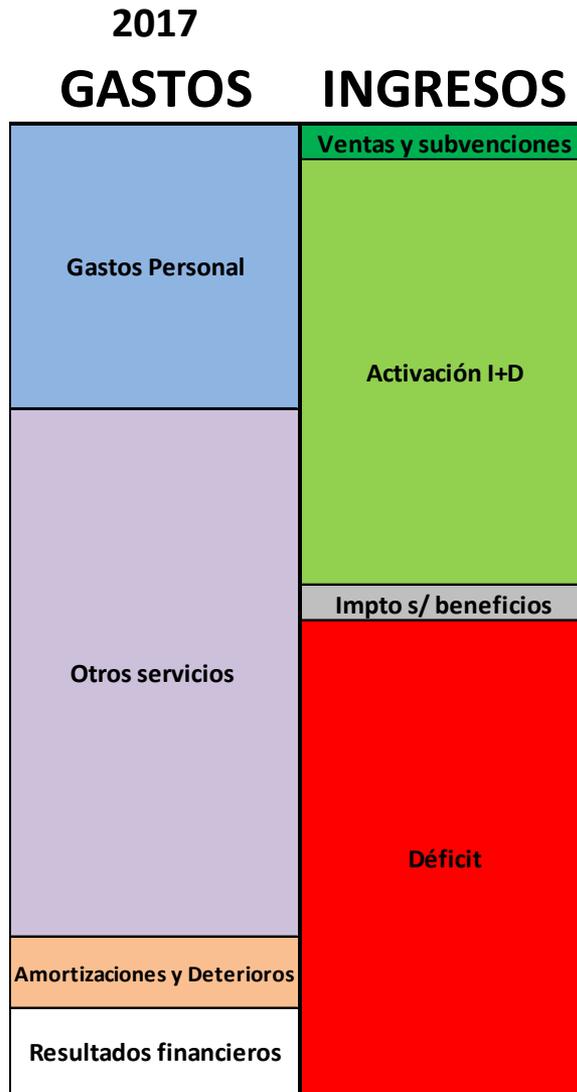
Mejor estructura patrimonial.

Mayor pulmón financiero

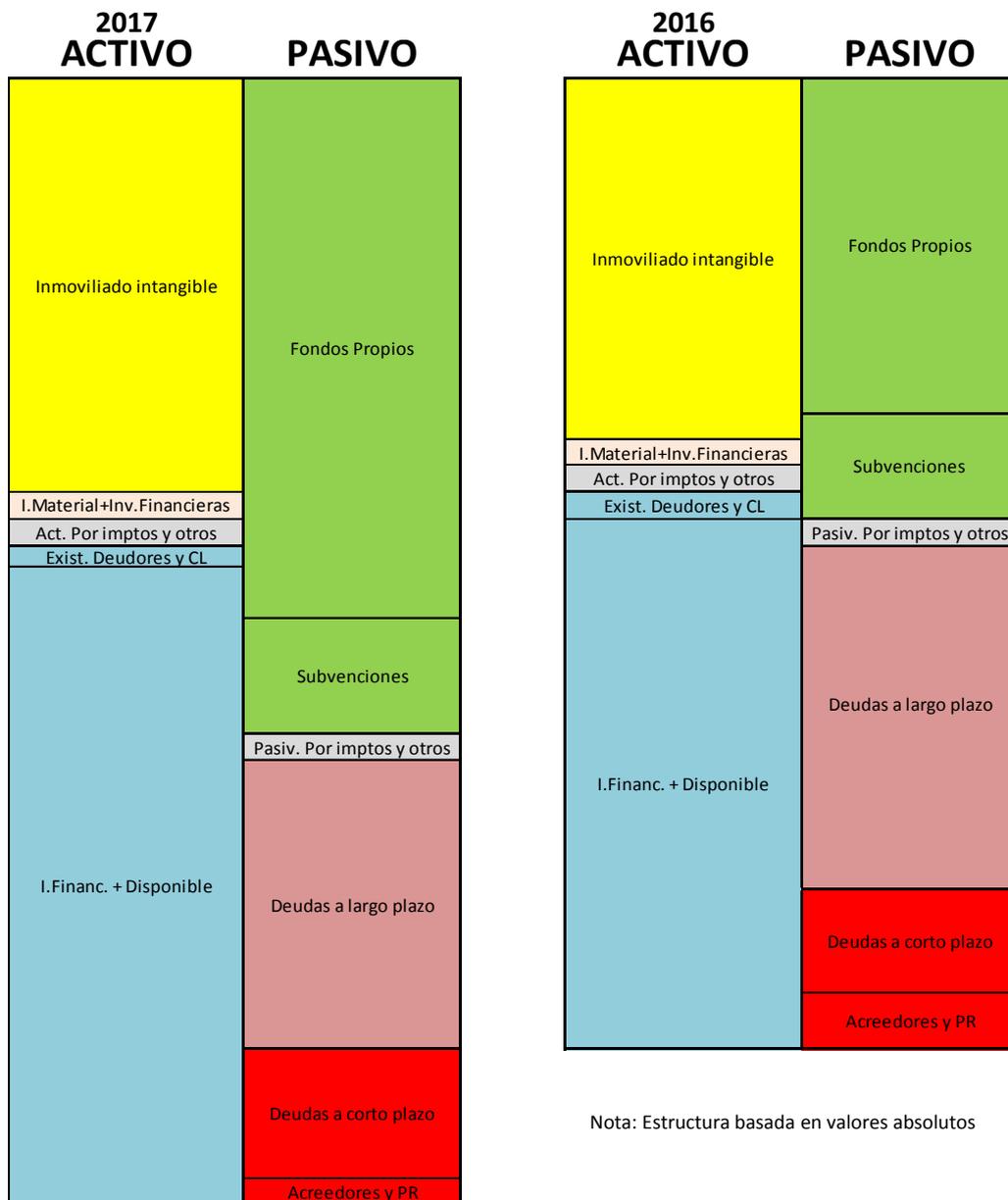
Menor resultado negativo

Mayor endeudamiento por ronda de financiación bancaria

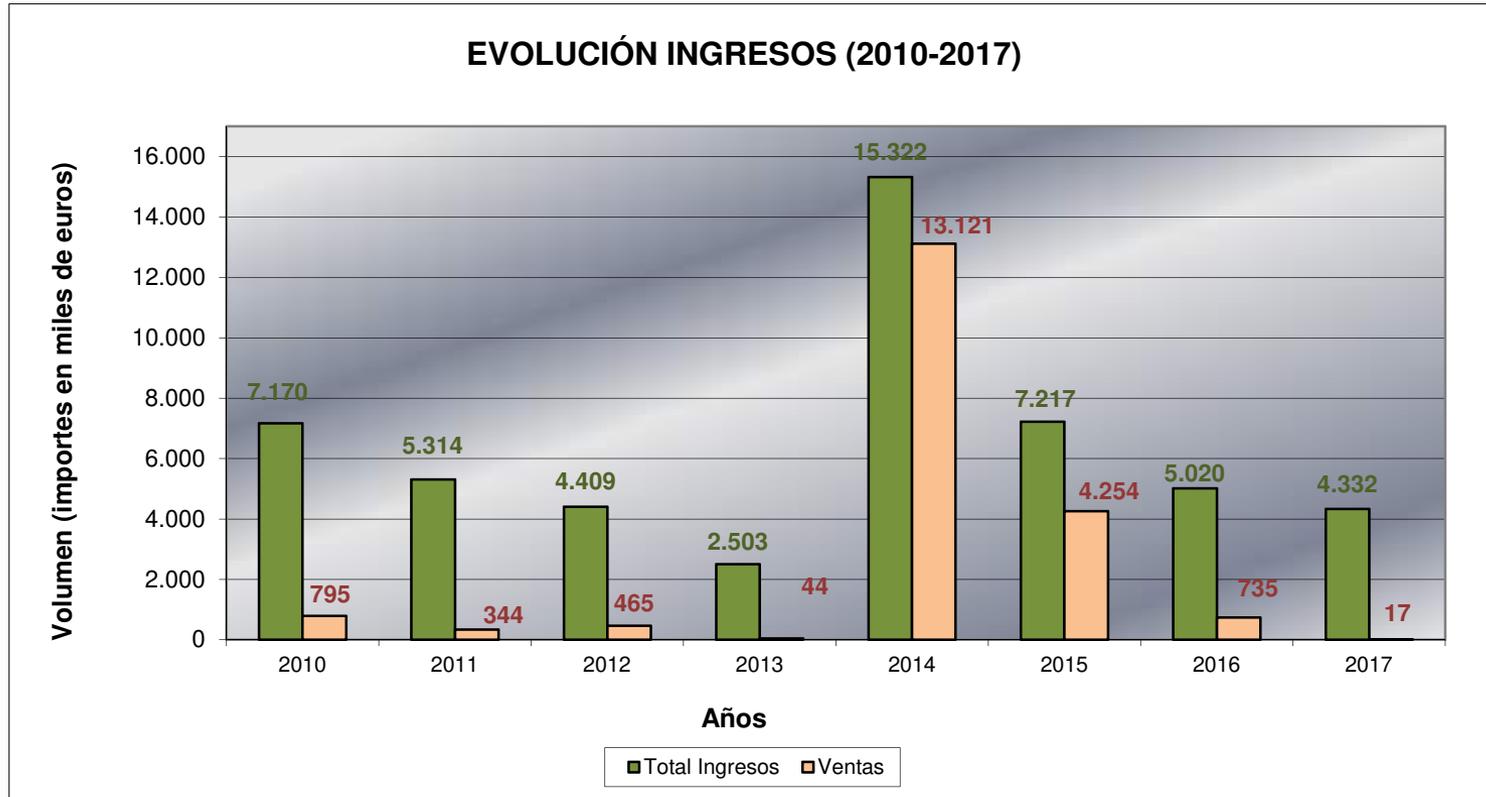
Millones / €	<u>Anual</u> <u>2017</u>	<u>Anual</u> <u>2016</u>	<u>Variación</u> <u>17-16</u>
Inversión en I+D	5,3	5,2	0,1
Patrimonio neto	34,4	22,7	11,7
Efectivo + Inv. Financieras c/p	35,1	27,3	7,8
Resultado neto del periodo	-5,2	-5,4	0,2
Endeudamiento financiero total	23,4	23,2	0,2

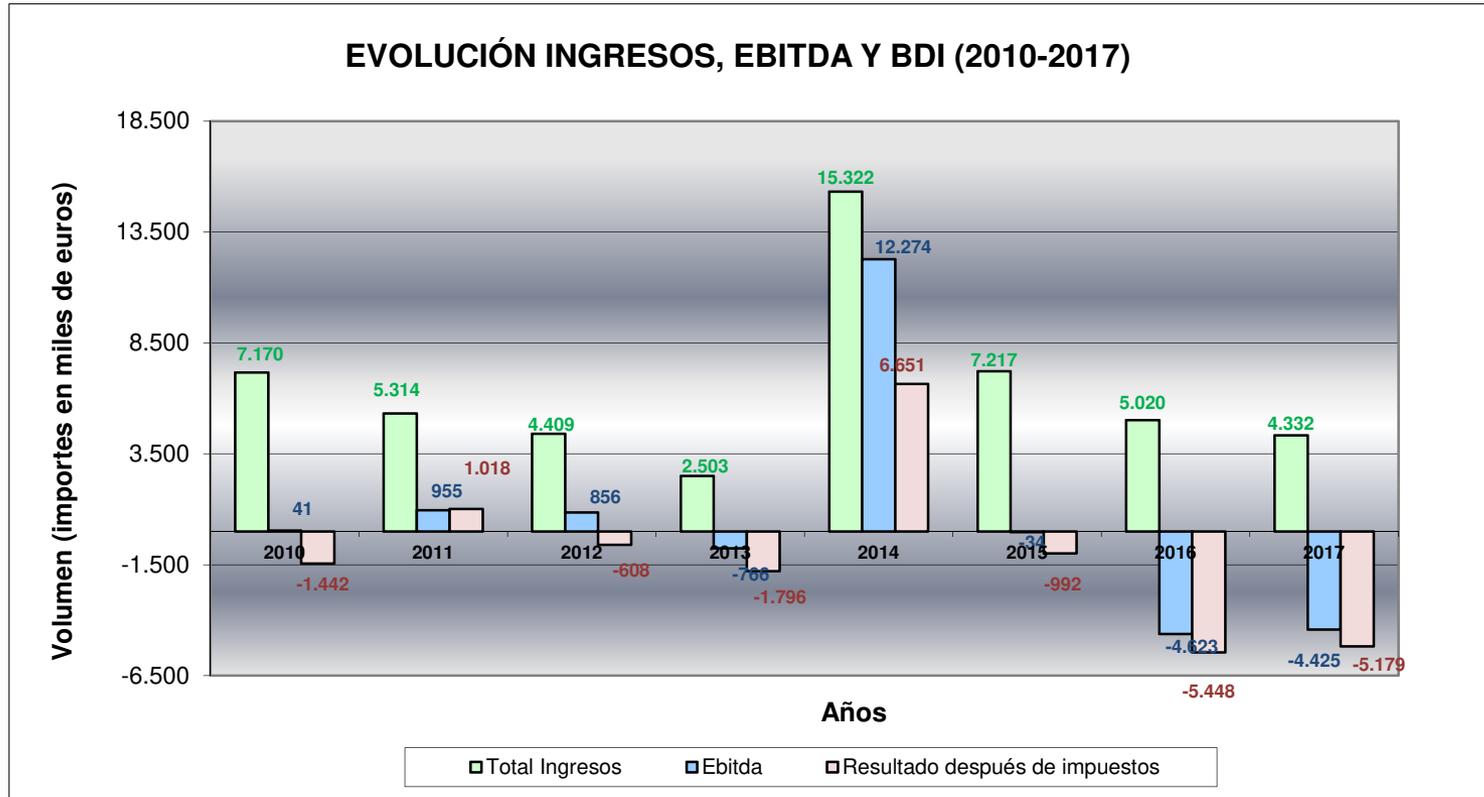


Nota: Estructura basada en valores absolutos



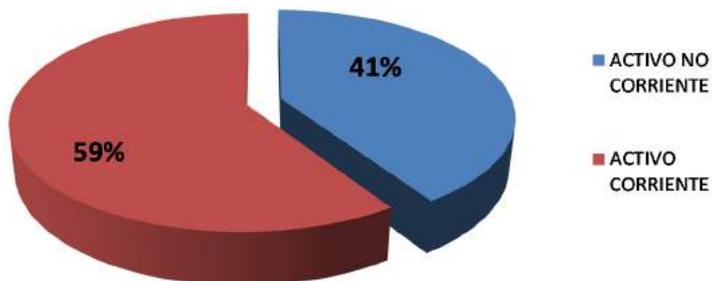
Nota: Estructura basada en valores absolutos



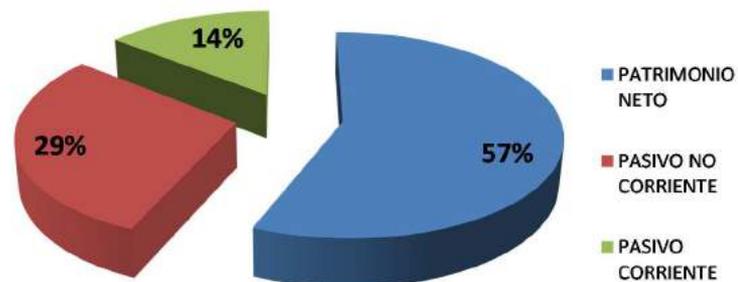


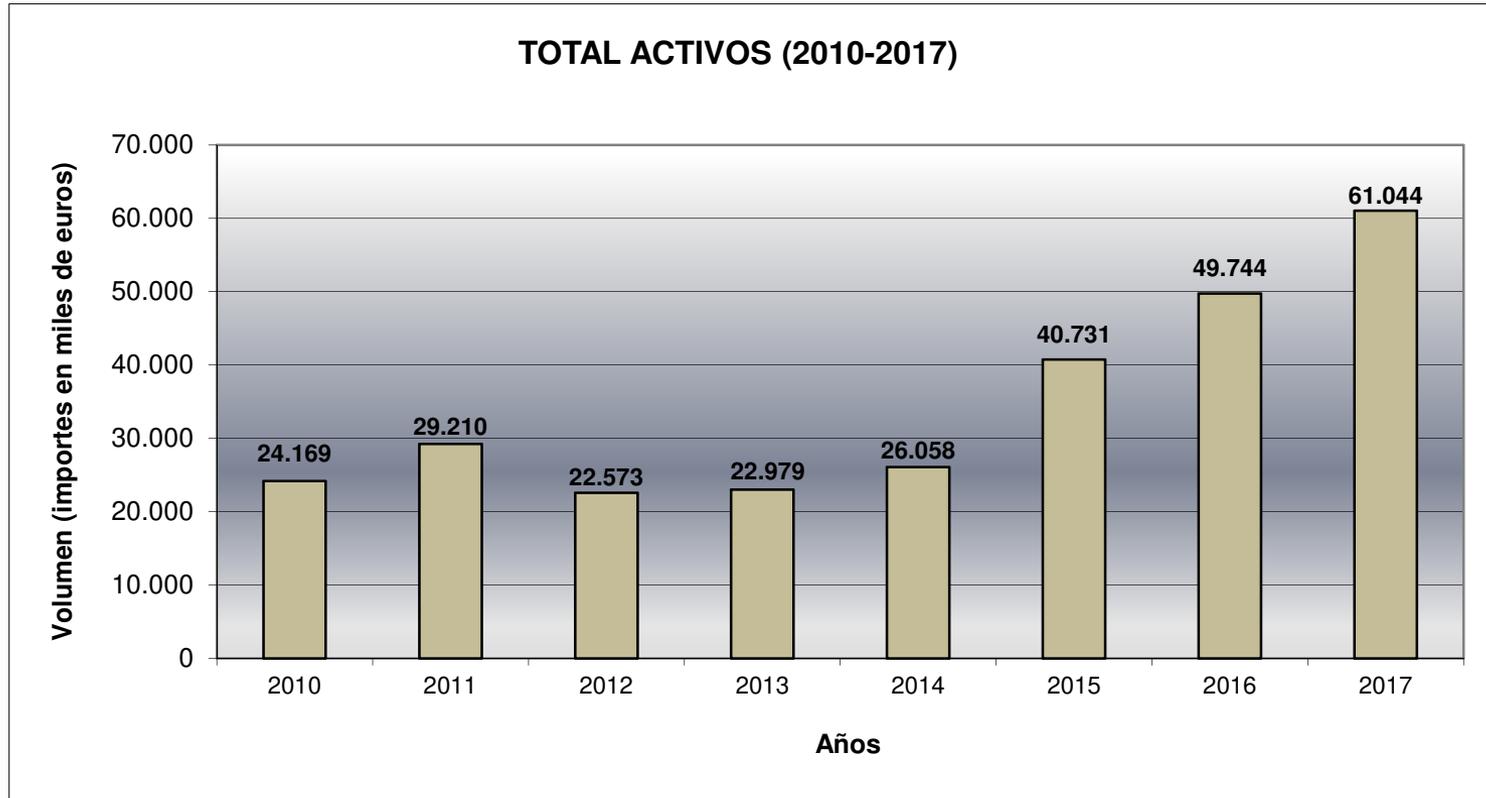
BALANCE	2017		2016	
ACTIVO NO CORRIENTE	24.913.645	41%	21.268.770	43%
ACTIVO CORRIENTE	36.130.093	59%	28.475.457	57%
PATRIMONIO NETO	34.432.020	56%	22.728.779	46%
PASIVO NO CORRIENTE	17.915.474	29%	19.418.941	39%
PASIVO CORRIENTE	8.696.243	14%	7.596.508	15%

Activo 2017

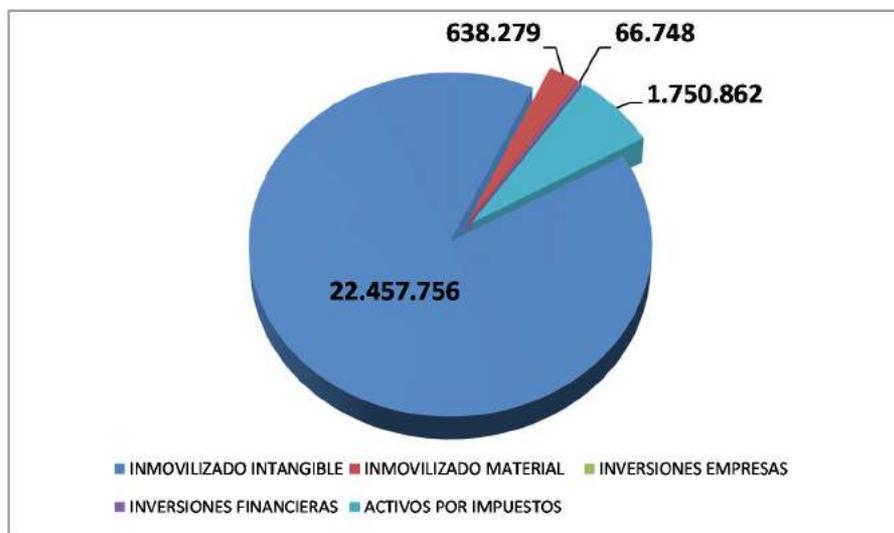


Pasivo 2017

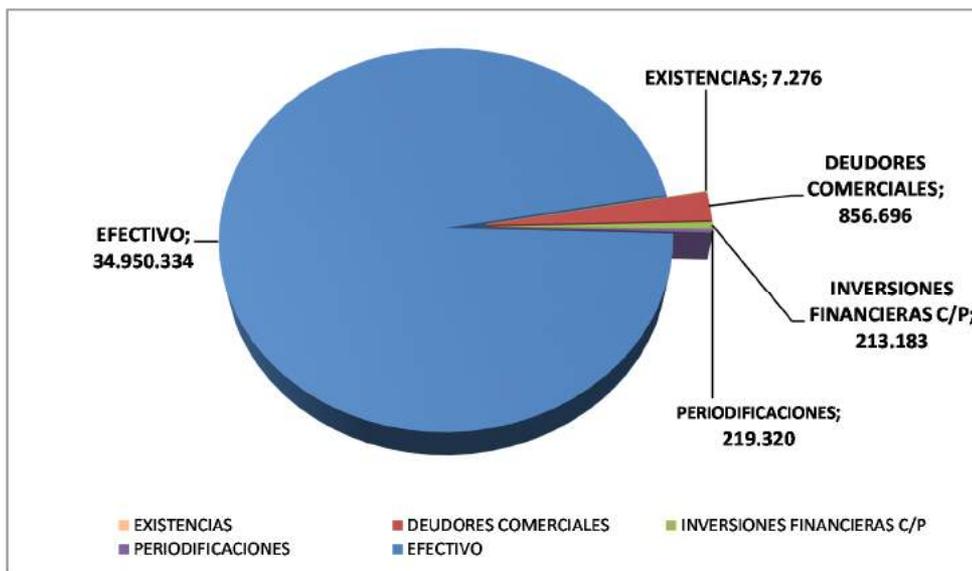


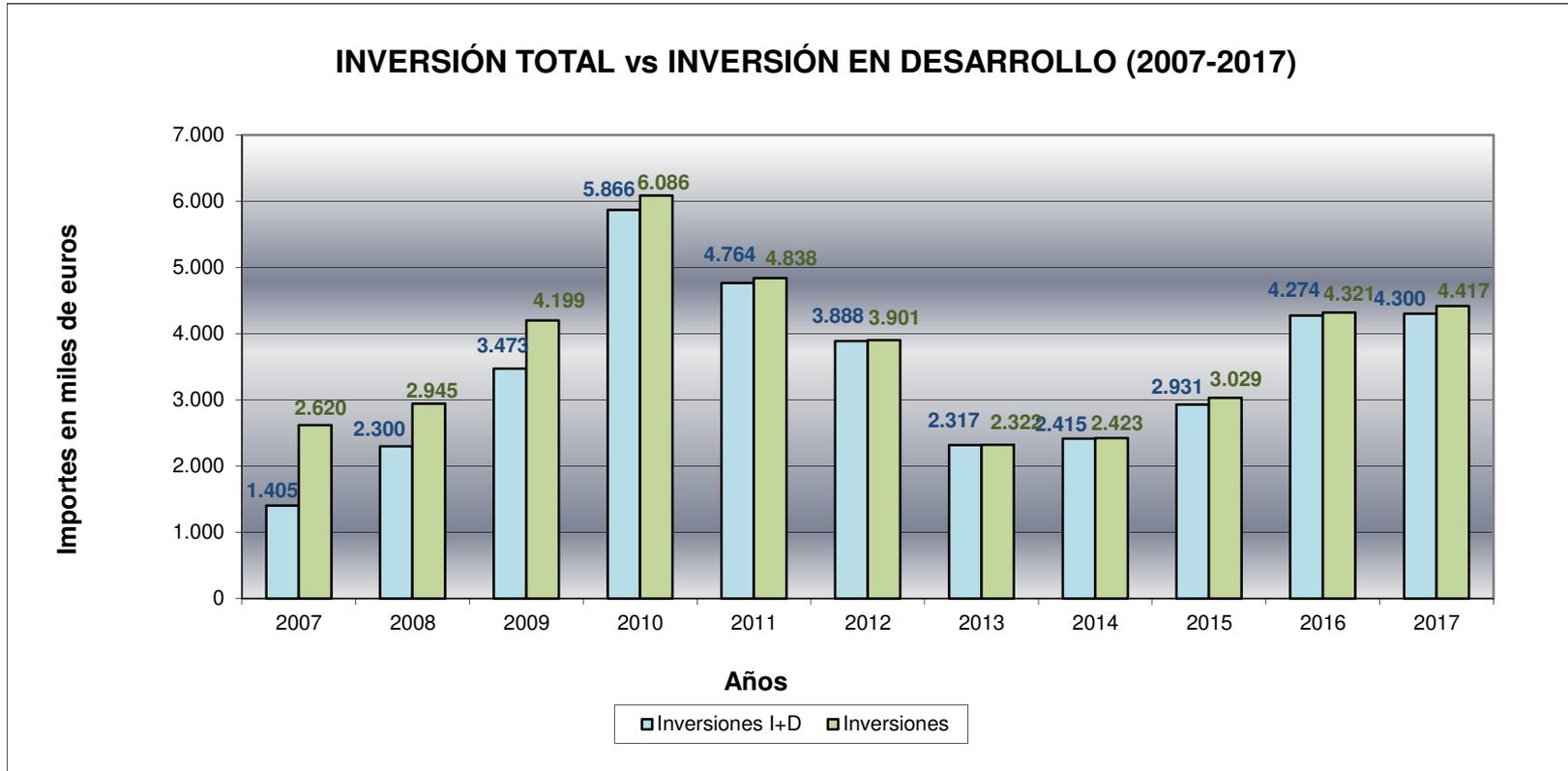


ACTIVO NO CORRIENTE	2017		2016	
INMOVILIZADO INTANGIBLE	22.457.756	90%	18.810.398	88%
INMOVILIZADO MATERIAL	638.279	3%	695.870	3%
INVERSIONES FINANCIERAS	66.748	0%	66.682	0%
ACTIVOS POR IMPUESTOS	1.750.862	7%	1.695.820	8%

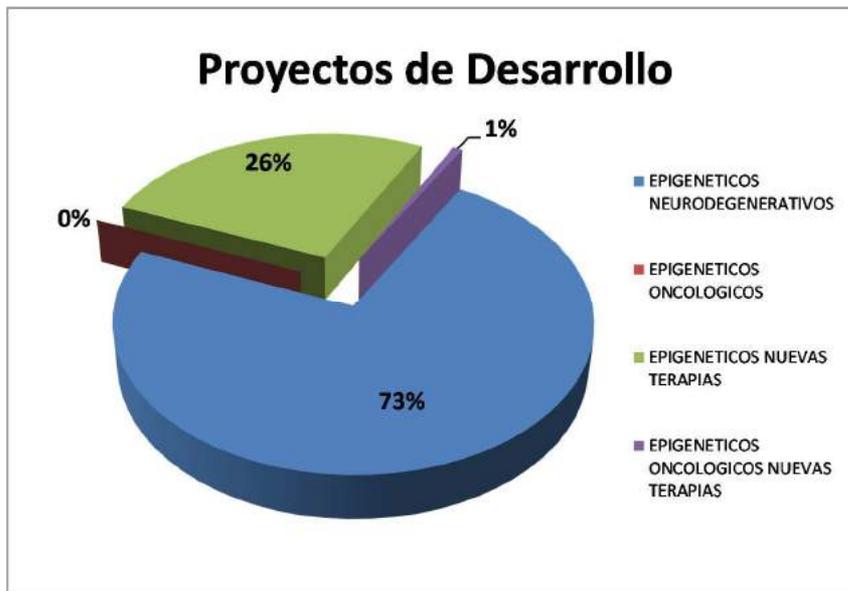


ACTIVO CORRIENTE	2017		2016	
EXISTENCIAS	7.276	0%	8.331	0%
DEUDORES COMERCIALES	856.696	2%	978.059	3%
INVERSIONES FINANCIERAS C/P	213.183	1%	5.241.556	18%
PERIODIFICACIONES	102.604	0%	219.320	1%
EFFECTIVO	34.950.334	97%	22.028.192	77%

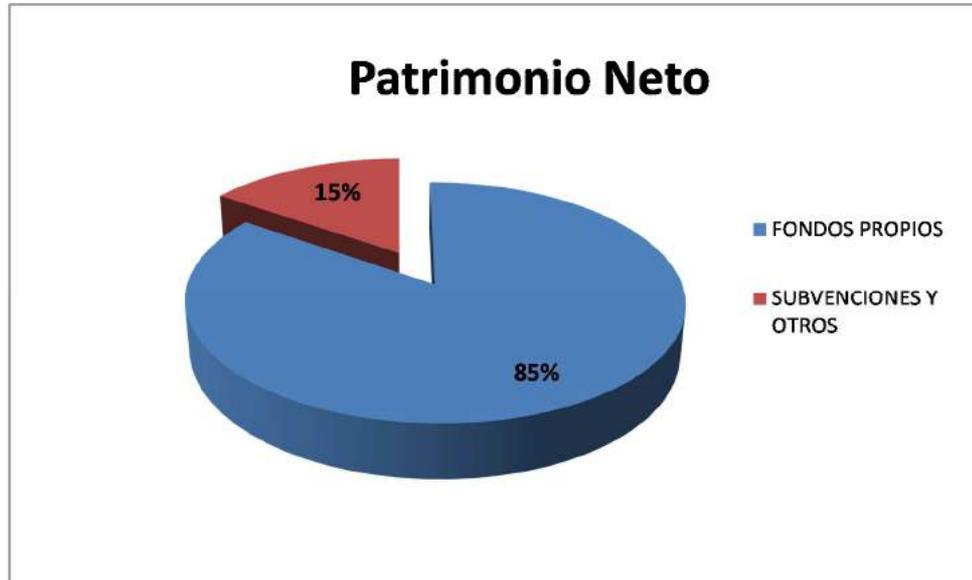




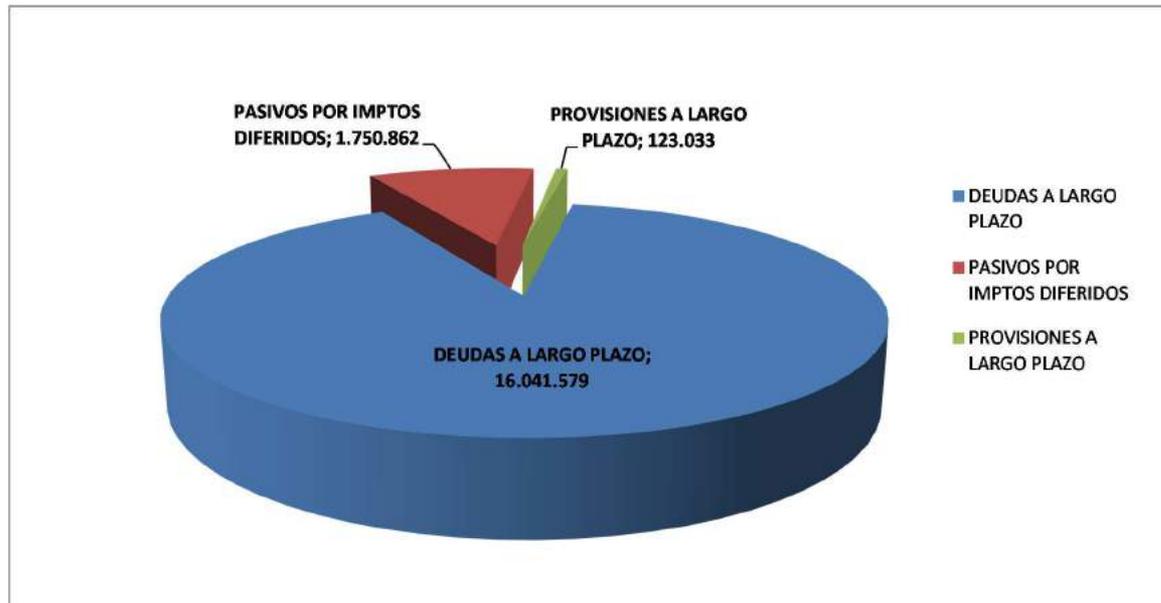
PROYECTOS DESARROLLO	Acumulado 2016	Variación 2017	Acumulado 2017
EPIGENETICOS NEURODEGENERATIVOS	13.869.429	2.486.690	16.356.118
EPIGENETICOS ONCOLOGICOS	657.400	-657.400	0
EPIGENETICOS NUEVAS TERAPIAS	4.259.300	1.644.435	5.903.735
EPIGENETICOS ONCOLOGICOS NUEVAS TERAPIAS	0	169.351	169.351
TOTAL	18.786.128	3.643.075	22.429.203



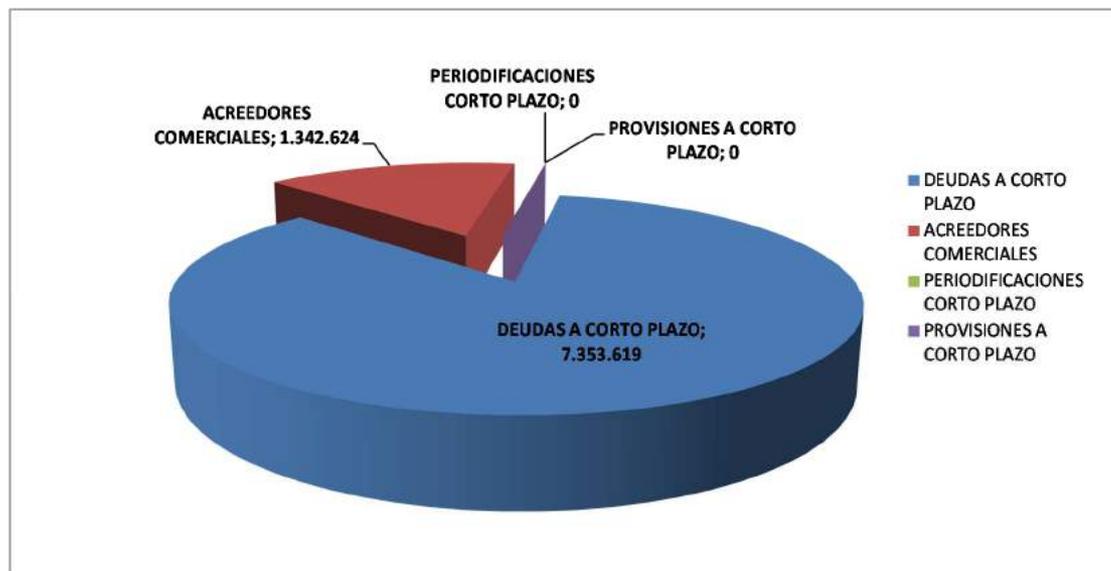
PATRIMONIO NETO	2017		2016	
FONDOS PROPIOS	29.179.435	85%	17.626.418	78%
SUBVENCIONES Y OTROS	5.252.585	15%	5.102.360	22%



PASIVO NO CORRIENTE	2017		2016	
DEUDAS A LARGO PLAZO	16.041.579	90%	17.723.121	91%
PASIVOS POR IMPTOS DIFERIDOS	1.750.862	10%	1.695.820	9%
PROVISIONES A LARGO PLAZO	123.033	1%	0	0%



PASIVO CORRIENTE	2017		2016	
DEUDAS A CORTO PLAZO	7.353.619	85%	5.477.394	72%
ACREEDORES COMERCIALES	1.342.624	15%	2.119.114	28%
PERIODIFICACIONES CORTO PLAZO	0	0%	0	0%
PROVISIONES A CORTO PLAZO	0	0%	0	0%



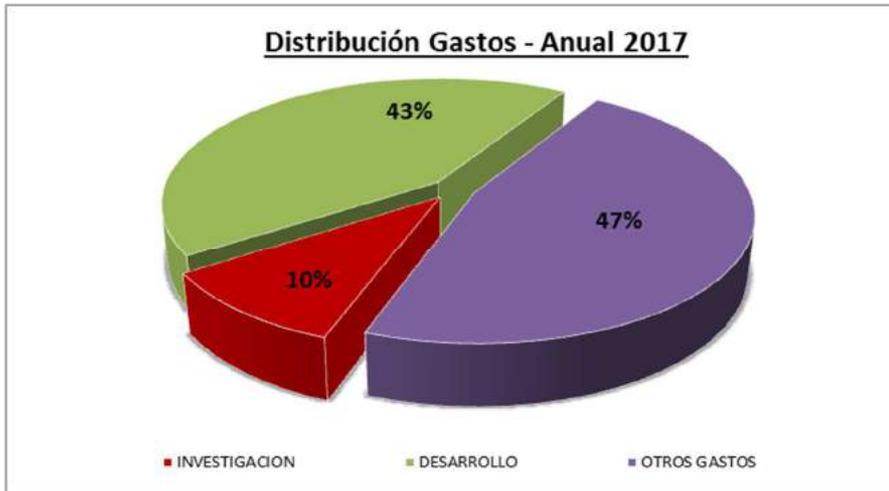
Desarrollo vs Investigación



	Investigación	Desarrollo
Ejercicio 2015	778	2.931
Ejercicio 2016	936	4.274
Ejercicio 2017	1.005	4.300

Nota: Información expresada en Miles de Euros.

Desarrollo vs Investigación / Otros Gastos



GASTOS EN INVESTIGACIÓN 1.005

GASTOS EN DESARROLLO 4.300

TOTAL GASTO I+D ANUAL 2017 5.306

OTROS GASTOS 4.674

TOTAL GASTO ANUAL 2016 9.979

GASTOS EN INVESTIGACIÓN 936

GASTOS EN DESARROLLO 4.274

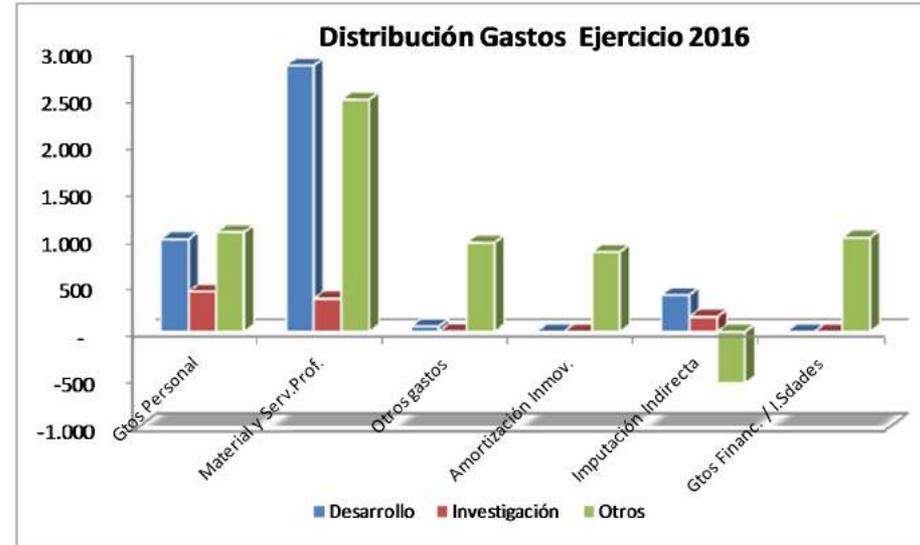
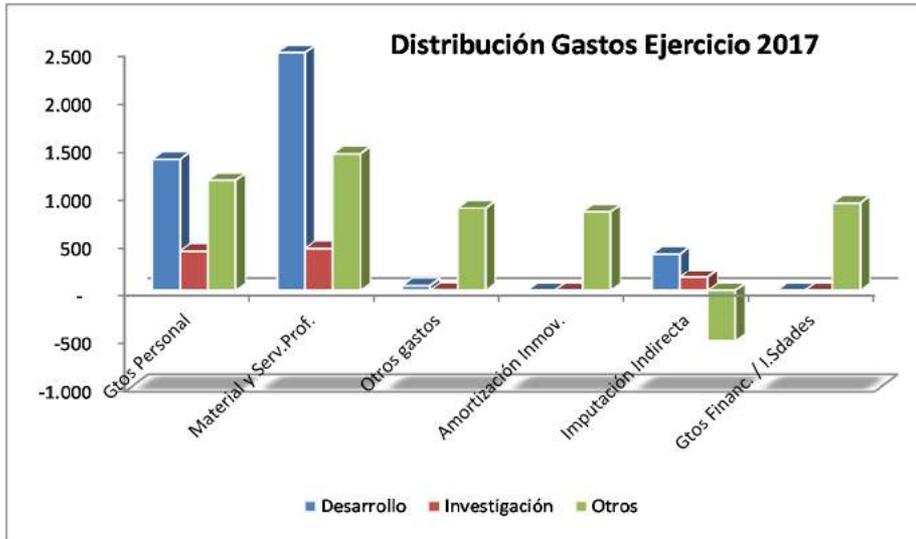
TOTAL GASTO I+D ANUAL 2016 5.210

OTROS GASTOS 5.775

TOTAL GASTO ANUAL 2016 10.985

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

Desarrollo vs Investigación / Otros Gastos



EJERCICIO 2017

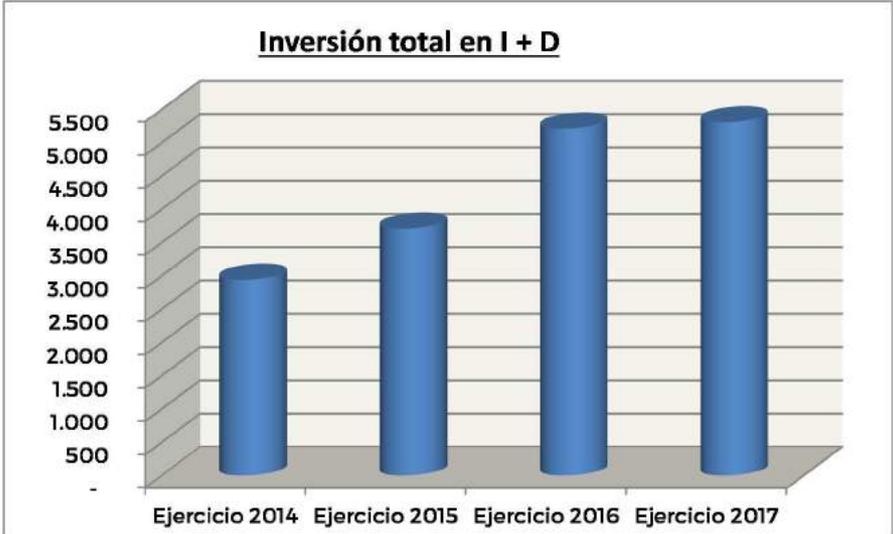
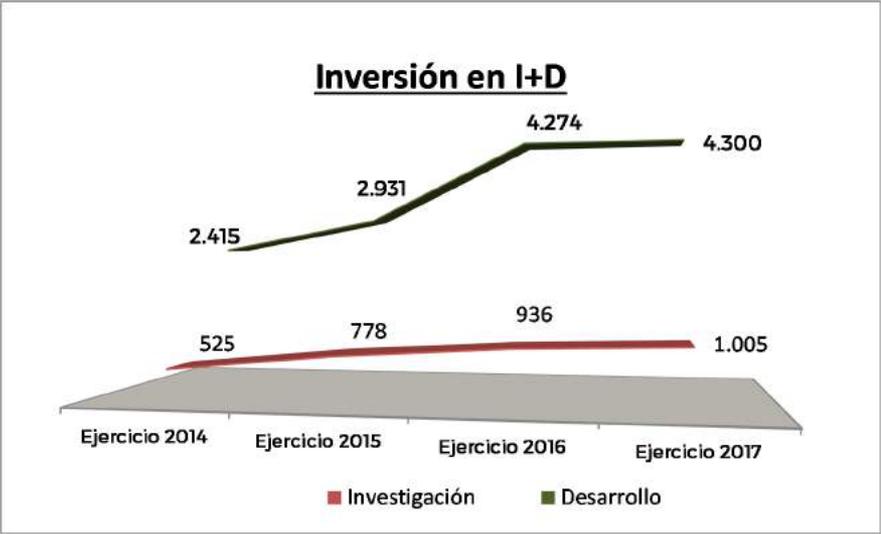
Imputación Directa	Desarrollo	Investigación	Otros
Gtos Personal	1.376	418	1.155
Material y Serv.Prof.	2.485	446	1.432
Otros gastos	51	3	867
Amortización Inmov.	-	-	827
Total Imputación Directa	3.912	867	4.281
Imputación Indirecta	388	138	- 526
Total Gastos Explotación	4.300	1.005	3.754
Gtos Financ. / I.Sdades	-	-	920
Total Gastos Periodo	4.300	1.005	4.674

EJERCICIO 2016

Imputación Directa	Desarrollo	Investigación	Otros
Gtos Personal	992	423	1.066
Material y Serv.Prof.	2.839	350	2.477
Otros gastos	55	4	958
Amortización Inmov.	-	-	856
Total Imputación Directa	3.887	778	5.357
Imputación Indirecta	387	158	- 546
Total Gastos Explotación	4.274	936	4.812
Gtos Financ. / I.Sdades	0	-	963
Total Gastos Periodo	4.274	936	5.775

Nota: Información expresada en Miles de Euros.

Desarrollo vs Investigación



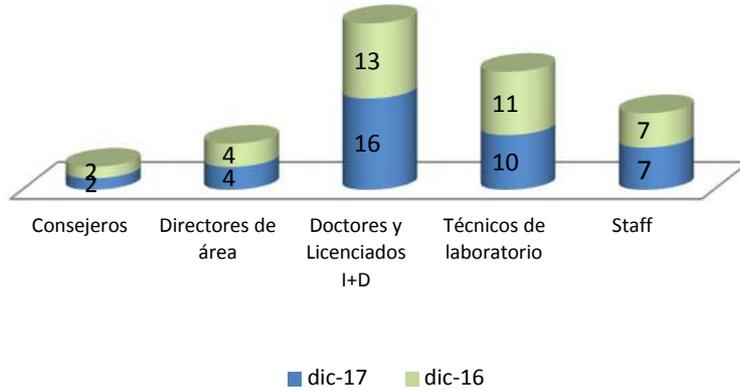
	Investigación	Desarrollo
Ejercicio 2014	525	2.415
Ejercicio 2015	778	2.931
Ejercicio 2016	936	4.274
Ejercicio 2017	1.005	4.300

	Inversión en I+D
Ejercicio 2014	2.940
Ejercicio 2015	3.709
Ejercicio 2016	5.210
Ejercicio 2017	5.305

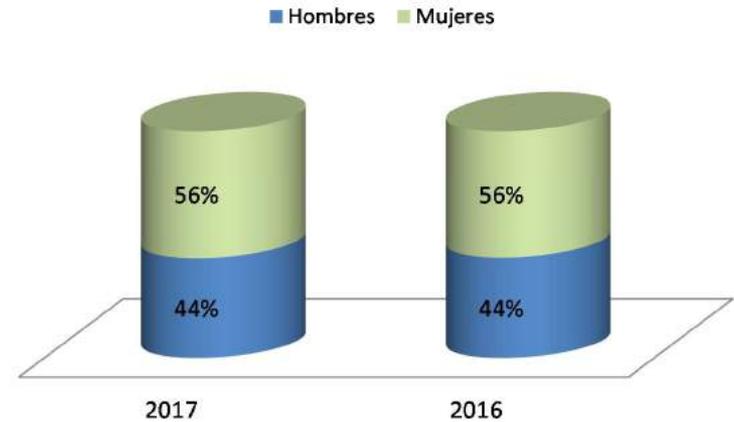
Nota: Información expresada en Miles de Euros.

Personal Medio

Personal Promedio



Distribución del Personal por género



	dic-17	dic-16
Consejeros	2	2
Directores de área	4	4
Doctores y Licenciados I+D	16	13
Técnicos de laboratorio	10	11
Staff	7	7
TOTAL	39	37

**INTENSIDAD PERSONAL
INVESTIGADOR**



	2017	2016
	29	27
	75%	75%

INFORME DE AUDITORÍA DE CUENTAS ANUALES EMITIDO POR UN AUDITOR INDEPENDIENTE

A los accionistas de ORYZON GENOMICS, S.A.

Informe sobre las cuentas anuales

Opinión

Hemos auditado las cuentas anuales de ORYZON GENOMICS, S.A. (la Sociedad), que comprenden el balance a 31 de diciembre de 2017, la cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto, el estado de flujos de efectivo y la memoria correspondientes al ejercicio terminado en dicha fecha.



En nuestra opinión, las cuentas anuales adjuntas expresan, en todos los aspectos significativos, la imagen fiel del patrimonio y de la situación financiera de la Sociedad a 31 de diciembre de 2017, así como de sus resultados y flujos de efectivo correspondientes al ejercicio terminado en dicha fecha, de conformidad con el marco normativo de información financiera que resulta de aplicación (que se identifica en la nota 2a de la memoria) y, en particular, con los principios y criterios contables contenidos en el mismo.

Fundamento de la opinión

Hemos llevado a cabo nuestra auditoría de conformidad con la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas vigente en España. Nuestras responsabilidades de acuerdo con dichas normas se describen más adelante en la sección *Responsabilidades del auditor en relación con la auditoría de las cuentas anuales* de nuestro informe.



Somos independientes de la Sociedad de conformidad con los requerimientos de ética, incluidos los de independencia, que son aplicables a nuestra auditoría de las cuentas anuales en España, según lo exigido por la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas. En este sentido, no hemos prestado servicios distintos a los de la auditoría de cuentas ni han concurrido situaciones o circunstancias que, de acuerdo con lo establecido en la citada normativa reguladora, hayan afectado a la necesaria independencia de modo que se haya visto comprometida.

Consideramos que la evidencia de auditoría que hemos obtenido proporciona una base suficiente y adecuada para nuestra opinión.

Cuestiones clave de la auditoría

Las cuestiones clave de la auditoría son aquellas cuestiones que, según nuestro juicio profesional, han sido de la mayor significatividad en nuestra auditoría de las cuentas anuales del ejercicio actual. Estas cuestiones han sido tratadas en el contexto de nuestra auditoría de las cuentas anuales en su conjunto, y en la formación de nuestra opinión sobre éstas, y no expresamos una opinión por separado sobre esas cuestiones.



Valoración de los Gastos de Investigación y Desarrollo

Tal como se informa en las notas 4.a y 6 de las cuentas anuales adjuntas, la Sociedad solo activa los gastos incurridos en la fase de desarrollo, fase que se inicia a partir de la definición de unas moléculas (usualmente entre una y cinco) que tienen los elementos necesarios para ser nominadas candidato preclínico y los gastos activados por dicho concepto se amortizan en cinco años a partir de que se toma la decisión de licenciar. Atendiendo al modelo de negocio de la Sociedad, las familias de patentes de moléculas experimentales en estadios clínicos tempranos se licencian a grandes corporaciones. Asimismo, los gastos de investigación se registran como gasto en la cuenta de pérdidas y ganancias en el ejercicio de su devengo. Para financiar ambas actividades y mientras no se obtienen recursos por la explotación de las mismas, la Sociedad necesita recurrir a fuentes de financiación externas.



Dada la actividad de la Sociedad y la naturaleza de sus operaciones, los riesgos más significativos de incorrección material en esta área se derivan de la separación de los gastos entre investigación y desarrollo y la evaluación de la situación en la que se encuentran los diferentes proyectos de desarrollo a efectos de poder realizar estimaciones sobre la recuperabilidad de los gastos activados por dicho concepto. Dicha recuperabilidad está a su vez condicionada por la regulación a la que se encuentra sometida la actividad de la Sociedad y la elevada incertidumbre existente sobre los resultados futuros de los proyectos que a 31 de diciembre de 2017 se encuentran en diferentes fases y situaciones. Asimismo, como se ha indicado, la Sociedad debe obtener los recursos necesarios para continuar con las actividades de investigación y desarrollo y asegurar el retorno de la financiación recibida.

Informe de Auditoria de Cuentas Anuales

En el transcurso de nuestra auditoría hemos evaluado el entorno de control y analizado el control interno de la Sociedad relevante para la evaluación y cuantificación de los gastos registrados en ambos epígrafes y las estimaciones realizadas por la Dirección de la Sociedad para la preparación de la información financiera y hemos efectuado los procedimientos sustantivos para la comprobación de los importes registrados y su adecuada imputación contable. En este sentido, hemos obtenido confirmación externa sobre la financiación recibida y sus condiciones y hemos comprobado que las estimaciones realizadas por la Dirección son conformes con el marco de información financiera aplicable a la Sociedad y que en la memoria se describen detalladamente las estimaciones realizadas y la situación de los proyectos de desarrollo que presentan las incertidumbres inherentes a la propia actividad. Asimismo, hemos analizado la situación de los diferentes proyectos y el estado en el que se encuentran a la fecha de estas cuentas anuales a través de documentación soporte, comunicados y manifestaciones efectuados por la propia Dirección y comunicaciones con organismos reguladores y terceros vinculados a la actividad de investigación, comprobando que la Sociedad dispone actualmente de fuentes de financiación para la realización de estas actividades a la espera de obtener resultados positivos y generar los ingresos que permitan asegurar su continuidad.



Reconocimiento de ingresos de subvenciones

La Sociedad obtiene subvenciones y préstamos de diversos organismos y entidades para la financiación de determinados proyectos de investigación y desarrollo. Tal como se explica en las notas 4.g y 20, las subvenciones se contabilizan inicialmente como ingresos directamente imputados al patrimonio neto, reconociéndose en la cuenta de pérdidas y ganancias como ingresos sobre una base sistemática y racional de forma correlacionada con los gastos derivados de la subvención. En este sentido, el reconocimiento de las subvenciones de capital como ingresos del ejercicio en función de los diferentes proyectos desarrollados y su adecuada correlación con los gastos financiados ha constituido un área de mayor riesgo significativo dada la dificultad existente en la identificación de la fase en que se encuentran los diferentes proyectos de investigación y desarrollo y de los gastos relacionados.



En el transcurso de nuestra auditoría hemos evaluado la forma en que la Dirección de la Sociedad efectúa sus estimaciones para la preparación de la información financiera y hemos verificado mediante la correspondiente documentación soporte el otorgamiento de las subvenciones obtenidas, la situación en cuanto al cumplimiento de las condiciones exigidas por las mismas para su disfrute y hemos recalculado las estimaciones y cálculos realizados por la Sociedad para la determinación e imputación de estas subvenciones a los resultados de cada ejercicio. Los anteriores procedimientos llevados a cabo en nuestro trabajo no han puesto de manifiesto hechos a destacar en las estimaciones realizadas por la Sociedad.

Terminación acuerdo de licencia

Tal como se explica detalladamente en la nota 6 de la memoria, con fecha de 19 de julio de 2017, Hoffmann-La Roche ("Roche") notificó a la Sociedad que, debido a un cambio en sus prioridades estratégicas de su portfolio, decidió discontinuar el desarrollo clínico del fármaco experimental ORY-1001 (RG6016), un inhibidor selectivo de la Demetilasa Específica de Lisinas-1 (LSD1) en pacientes con leucemia aguda y tumores sólidos que se realizaba bajo los términos del acuerdo de licencia entre ambas compañías de fecha 1 de abril de 2014.

Como se explica en la mencionada nota, como consecuencia de esta decisión, los derechos de desarrollo y comercialización licenciados a Roche han sido recuperados por Oryzon Genomics, S.A. en el mes de enero de 2018. De acuerdo con las disposiciones del acuerdo de licencia, Roche finalizará en los próximos meses las actividades en curso en el ensayo de escalado de dosis de Fase I en pacientes de cáncer de pulmón de célula pequeña de acuerdo con el plan de desarrollo clínico. La recuperación de los derechos de licencia de ORY-1001 se ha realizado bajo los términos del acuerdo, sin que suponga coste alguno para la Sociedad ni devolución de los importes recibidos en virtud de este contrato. A 31 de diciembre de 2017 el activo intangible vinculado a este contrato de licencia ha sido amortizado en su totalidad.

Esta cuestión supone un acontecimiento significativo por lo que ha sido considerada una cuestión clave de la auditoría dado que no se van a recibir los potenciales ingresos futuros que estaban previstos en el acuerdo de licencia. No obstante, la Sociedad al recuperar los derechos de desarrollo y comercialización, recupera el Ory-1001 en un estado más avanzado y ha iniciado trabajos para continuar con el desarrollo del mismo.

En nuestro trabajo como auditores hemos mantenido reuniones con la Dirección de la Compañía para ratificar estos aspectos. En este sentido, y como se indica en párrafos anteriores, hemos analizado que la situación financiera de la Sociedad le permitirá continuar con el desarrollo de los proyectos a la espera de obtener los logros necesarios para nuevos acuerdos de licencia y los impactos en las cuentas anuales a 31 de diciembre de 2017. Por otra parte, en su momento se obtuvo el contrato con esta multinacional y se analizó la imputación como ingresos de los importes obtenidos en virtud del mismo dado su carácter de no reembolsables y no vinculados a la existencia de obligaciones en relación al cumplimiento de hitos. Asimismo, se nos ha facilitado comunicado de Roche del mes de julio de 2017 que confirma esta decisión, así como el acuerdo relativo a la terminación de la mencionada licencia de enero de 2018.

Otra información: Informe de gestión

La otra información comprende exclusivamente el informe de gestión del ejercicio 2017, cuya formulación es responsabilidad de los administradores de la Sociedad y no forma parte integrante de las cuentas anuales.

Nuestra opinión de auditoría sobre las cuentas anuales no cubre el informe de gestión. Nuestra responsabilidad sobre la información contenida en el informe de gestión se encuentra definida en la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas, que establece dos niveles diferenciados sobre la misma:

- a) Un nivel específico que resulta de aplicación a determinada información incluida en el Informe Anual de Gobierno Corporativo, según se define en el art. 35.2. b) de la Ley 22/2015, de Auditoría de Cuentas, que consiste en comprobar únicamente que la citada información se ha facilitado en el informe de gestión y en caso contrario, a informar sobre ello.
- b) Un nivel general aplicable al resto de la información incluida en el informe de gestión, que consiste en evaluar e informar sobre la concordancia de la citada información con las cuentas anuales, a partir del conocimiento de la entidad obtenido en la realización de la auditoría de las citadas cuentas y sin incluir información distinta de la obtenida como evidencia durante la misma, así como evaluar e informar de si el contenido y presentación de esta parte del informe de gestión son conformes a la normativa que resulta de aplicación. Si, basándonos en el trabajo que hemos realizado, concluimos que existen incorrecciones materiales, estamos obligados a informar de ello.

Sobre la base del trabajo realizado, según lo descrito anteriormente, hemos comprobado que la información mencionada en el apartado a) anterior se facilita en el informe de gestión, y que el resto de la información que contiene el informe de gestión concuerda con la de las cuentas anuales del ejercicio 2017 y su contenido y presentación son conformes a la normativa que resulta de aplicación.

Responsabilidad de los administradores y de la comisión de auditoría en relación con las cuentas anuales

Los administradores son responsables de formular las cuentas anuales adjuntas, de forma que expresen la imagen fiel del patrimonio, de la situación financiera y de los resultados de la Sociedad, de conformidad con el marco normativo de información financiera aplicable a la entidad en España, y del control interno que consideren necesario para permitir la preparación de las cuentas anuales libres de incorrección material, debida a fraude o error.

En la preparación de las cuentas anuales, los administradores son responsables de la valoración de la capacidad de la Sociedad para continuar como empresa en funcionamiento, revelando, según corresponda, las cuestiones relacionadas con empresa en funcionamiento y utilizando el principio contable de empresa en funcionamiento excepto si los citados administradores tienen intención de liquidar la Sociedad o de cesar sus operaciones, o bien no exista otra alternativa realista.

La comisión de auditoría es responsable de la supervisión del proceso de elaboración y presentación de las cuentas anuales.

Responsabilidades del auditor en relación con la auditoría de las cuentas anuales

Nuestros objetivos son obtener una seguridad razonable de que las cuentas anuales en su conjunto están libres de incorrección material, debida a fraude o error, y emitir un informe de auditoría que contiene nuestra opinión.

Seguridad razonable es un alto grado de seguridad pero no garantiza que una auditoría realizada de conformidad con la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas vigente en España siempre detecte una incorrección material cuando existe. Las incorrecciones pueden deberse a fraude o error y se consideran materiales si, individualmente o de forma agregada, puede preverse razonablemente que influyan en las decisiones económicas que los usuarios toman basándose en las cuentas anuales.

Como parte de una auditoría de conformidad con la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas vigente en España, aplicamos nuestro juicio profesional y mantenemos una actitud de escepticismo profesional durante toda la auditoría. También:

Informe de Auditoria de Cuentas Anuales

- Identificamos y valoramos los riesgos de incorrección material en las cuentas anuales, debida a fraude o error, diseñamos y aplicamos procedimientos de auditoría para responder a dichos riesgos y obtenemos evidencia de auditoría suficiente y adecuada para proporcionar una base para nuestra opinión. El riesgo de no detectar una incorrección material debida a fraude es más elevado que en el caso de una incorrección material debida a error, ya que el fraude puede implicar colusión, falsificación, omisiones deliberadas, manifestaciones intencionadamente erróneas, o la elusión del control interno.
- Obtenemos conocimiento del control interno relevante para la auditoría con el fin de diseñar procedimientos de auditoría que sean adecuados en función de las circunstancias, y no con la finalidad de expresar una opinión sobre la eficacia del control interno de la entidad.
- Evaluamos si las políticas contables aplicadas son adecuadas y la razonabilidad de las estimaciones contables y la correspondiente información revelada por los administradores.
- Concluimos sobre si es adecuada la utilización, por los administradores, del principio contable de empresa en funcionamiento y basándonos en la evidencia de auditoría obtenida, concluimos sobre si existe o no una incertidumbre material relacionada con hechos o con condiciones que pueden generar dudas significativas sobre la capacidad de la Sociedad para continuar como empresa en funcionamiento. Si concluimos que existe una incertidumbre material, se requiere que llamemos la atención en nuestro informe de auditoría sobre la correspondiente información revelada en las cuentas anuales o, si dichas revelaciones no son adecuadas, que expresemos una opinión modificada. Nuestras conclusiones se basan en la evidencia de auditoría obtenida hasta la fecha de nuestro informe de auditoría. Sin embargo, los hechos o condiciones futuros pueden ser la causa de que la Sociedad deje de ser una empresa en funcionamiento.
- Evaluamos la presentación global, la estructura y el contenido de las cuentas anuales, incluida la información revelada, y si las cuentas anuales representan las transacciones y hechos subyacentes de un modo que logran expresar la imagen fiel.

Nos comunicamos con la comisión de auditoría de la entidad en relación con, entre otras cuestiones, el alcance y el momento de realización de la auditoría planificados y los hallazgos significativos de la auditoría, así como cualquier deficiencia significativa del control interno que identificamos en el transcurso de la auditoría.

También proporcionamos a la comisión de auditoría de la entidad una declaración de que hemos cumplido los requerimientos de ética aplicables, incluidos los de independencia, y nos hemos comunicado con la misma para informar de aquellas cuestiones que razonablemente puedan suponer una amenaza para nuestra independencia y, en su caso, de las correspondientes salvaguardas.

Entre las cuestiones que han sido objeto de comunicación a la comisión de auditoría de la entidad, determinamos las que han sido de la mayor significatividad en la auditoría de las cuentas anuales del ejercicio actual y que son, en consecuencia, las cuestiones clave de la auditoría.

Describimos esas cuestiones en nuestro informe de auditoría salvo que las disposiciones legales o reglamentarias prohíban revelar públicamente la cuestión.

Informe sobre otros requerimientos legales y reglamentarios

Informe adicional para la comisión de auditoría de la Sociedad

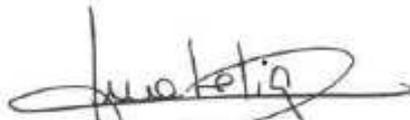
La opinión expresada en este informe es coherente con lo manifestado en nuestro informe adicional para la comisión de auditoría de la Sociedad de fecha 19 de febrero de 2018.

Periodo de contratación

La Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 3 de noviembre de 2015 nos nombró como auditores por un período de tres años, contados a partir del ejercicio finalizado el 31 de diciembre de 2015.

Con anterioridad, hemos venido realizando el trabajo de auditoría de cuentas de forma ininterrumpida desde el ejercicio finalizado el 31 de diciembre de 2002. Destacamos que la admisión de la cotización de las acciones de la Sociedad en las Bolsas de Valores de Madrid, Barcelona, Bilbao y Valencia se produjo en fecha 14 de diciembre de 2015.

Grant Thornton, S.L.P. Sociedad Unipersonal



Gemma Soligo Illánola
ROAC nº 12.446

19 de febrero de 2018



GRANT THORNTON, S.L.P.

Any 2018 Núm. 2018/01350
IMPORT COL·LEGIAL: 96,00 EUR

.....
Informe d'auditoria de comptes subjecte
a la normativa d'auditoria de comptes
espanyola o internacional
.....

Cuenta de Resultados

Junta General de Accionistas
4 de Abril de 2018

	Nota	31.12.2017	31.12.2016			
OPERACIONES CONTINUADAS						
Importe neto de la cifra de negocios:	16a	16.764	735.312	Ingresos financieros:		46.587
Prestaciones de servicios		16.764	735.312	De valores negociables y otros instrumentos financieros		41.655
Trabajos realizados por la empresa para su activo	6	4.300.475	4.274.062	De empresas del grupo y asociadas	22	18.800
Aprovisionamientos:	16b	(271.987)	(370.975)	De terceros		46.587
Consumo de mercaderías		(271.987)	(370.975)	Gastos financieros:	16g	(816.494)
Otros ingresos de explotación:		14.264	10.827	Por deudas con empresas del grupo y asociadas		(936.883)
Ingresos accesorios y otros de gestión corriente		2.783	9.570	Por deudas con terceros		(816.494)
Subvenciones de explotación incorporadas al resultado del ejercicio	20	11.481	1.257	Diferencias de cambio	16f	(158.054)
Gastos de personal:	16c	(2.949.277)	(2.481.768)	Deterioro y resultado por enajenaciones de instrumentos financieros	9	-
Sueldos, salarios y asimilados		(2.528.083)	(2.178.168)	Deterioros y pérdidas	8	(39.677)
Cargas sociales		(421.193)	(303.601)	Resultados por enajenaciones y otros	9	(18.207)
Otros gastos de explotación		(5.011.979)	(6.255.216)	RESULTADO FINANCIERO		(927.961)
Servicios exteriores		(4.986.417)	(6.243.708)	RESULTADO ANTES DE IMPUESTOS		(5.252.201)
Tributos		(25.562)	(69.023)	Impuestos sobre beneficios	15	55.042
Pérdidas, deterioro y variación de provisiones por operaciones comerciales	10	-	59.574	RESULTADO DEL EJERCICIO		(5.197.159)
Otros gastos de gestión corriente		-	(2.059)			(5.448.257)
Amortización del inmovilizado	5 y 6	(826.738)	(852.682)			
Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero y otras	20	403.830	366.466			
Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado		-	(3.748)			
Deterioros y pérdidas	5 y 6	-	(3.748)			
Otros resultados		407	50			
		(4.324.240)	(4.577.673)			
RESULTADO DE EXPLOTACIÓN						

ACTIVO	Nota	31.12.2017	31.12.2016
ACTIVO NO CORRIENTE		24.913.645	21.268.770
Inmovilizado intangible	6	22.457.756	18.810.398
Desarrollo		22.429.203	18.786.128
Aplicaciones informáticas		28.553	24.270
Inmovilizado material	5	638.279	695.870
Instalaciones técnicas y otro inmovilizado material		638.279	695.870
Inversiones financieras a largo plazo	9	66.748	66.682
Instrumentos de patrimonio		41.000	41.000
Otros activos financieros		25.748	25.682
Activos por impuesto diferido	15	1.750.862	1.695.820
ACTIVO CORRIENTE		36.130.093	28.475.457
Existencias		7.276	8.331
Comerciales		7.276	8.331
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	10	856.696	978.059
Deudores varios		306.251	437.419
Personal		900	450
Activos por impuesto corriente		2.859	-
Otros créditos con las Administraciones Públicas	15	546.686	540.190
Inversiones financieras a corto plazo	9	213.183	5.241.556
Créditos a empresas		71.627	
Otros activos financieros		141.556	5.241.556
Periodificaciones a corto plazo		102.604	219.320
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes		34.950.334	22.028.192
Tesorería		34.950.334	22.028.192
TOTAL ACTIVO		61.043.737	49.744.228

PATRIMONIO NETO Y PASIVO	Nota	31.12.2017	31.12.2016
PATRIMONIO NETO		34.432.020	22.728.779
Fondos propios	11	29.179.435	17.626.418
Capital		1.708.070	1.423.391
Capital suscrito	11a	1.708.070	1.423.391
Prima de emisión		47.760.319	29.825.590
Reservas		(4.009.184)	(2.288.463)
Legal y estatutarias	11b	47.182	47.182
Otras reservas		(4.056.366)	(2.335.644)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	11d	(1.539.745)	(1.791.234)
Resultados de ejercicios anteriores		(9.542.866)	(4.094.609)
(Resultados negativos de ejercicios anteriores)		(9.542.866)	(4.094.609)
Resultado del ejercicio	3	(5.197.159)	(5.448.257)
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	20	5.252.585	5.102.360
PASIVO NO CORRIENTE		17.792.441	19.418.941
Deudas a largo plazo	12	16.041.579	17.723.121
Deuda con entidades de crédito		13.107.596	14.933.811
Otros pasivos financieros		2.933.984	2.789.310
Pasivos por impuesto diferido	15	1.750.862	1.695.820
PASIVO CORRIENTE		8.819.276	7.596.508
Deudas a corto plazo	12	7.353.619	5.477.394
Deuda con entidades de crédito		6.385.271	4.250.423
Otros pasivos financieros		968.348	1.226.971
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	13	1.465.657	2.119.114
Proveedores		820.250	1.602.694
Proveedores, empresas del grupo y asociadas	22	-	-
Personal (remuneraciones pendientes de pago)		401.236	292.120
Otras deudas con las Administraciones Públicas	15	244.171	224.300
Periodificaciones a corto plazo	16a	-	-
TOTAL PATRIMONIO NETO Y PASIVO		61.043.737	49.744.228

Estados de Cambio de Patrimonio Neto

Junta General de Accionistas
4 de Abril de 2018

A) ESTADO DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS

	Nota	31.12.2017	31.12.2016
Resultado de la cuenta de pérdidas y ganancias		(5.197.159)	(5.448.257)
Ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto			
Por valoración de instrumentos financieros	4m	-	76.964
Activos financieros disponibles para la venta		-	-
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	20	604.130	507.663
Efecto impositivo	15	(151.031)	(123.186)
Total ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto		453.098	461.441
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	20	(403.830)	(366.466)
Efecto impositivo	15	100.957	91.616
Total transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias		(302.873)	(274.850)
TOTAL DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS		(5.046.934)	(5.261.666)

	Nota	Capital escriturado	Prima de emisión	Reservas	Acciones y participaciones en patrimonio propias	Resultados de ejercicios anteriores	Resultado del ejercicio	Otros instrumentos patrimonio neto	Ajustes por cambios de valor	Subvenciones, donaciones y legados y recibidos	TOTAL
SALDO, FINAL DEL AÑO 2015		1.138.713	30.110.268	(2.765.906)	(1.711.290)	(3.102.706)	(991.903)	(76.964)	-	4.992.734	27.592.947
SALDO AJUSTADO, INICIO DEL EJERCICIO 2016		1.138.713	30.110.268	(2.765.905)	(1.711.290)	(3.102.706)	(991.903)	(76.964)	-	4.992.734	27.592.947
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(5.448.257)	76.964	-	109.627	(5.261.666)
Operaciones con socios o propietarios											-
Aumentos de capital	11	284.678	(284.678)	-	-	-	-	-	-	-	-
Operaciones con acciones propias	11,12	-	-	398.092	(79.944)	-	-	-	-	-	318.148
Otras variaciones del patrimonio neto	3	-	-	79.350	-	(991.903)	991.903	-	-	-	79.350
SALDO, FINAL A 31/12/2016		1.423.391	29.825.590	(2.288.463)	(1.791.234)	(4.094.609)	(5.448.257)	-	-	5.102.360	22.728.779
SALDO AJUSTADO, INICIO DEL EJERCICIO 2017		1.423.391	29.825.590	(2.288.463)	(1.791.234)	(4.094.609)	(5.448.257)	-	-	5.102.360	22.728.779
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(5.197.159)	-	-	150.225	(5.046.934)
Operaciones con socios o propietarios											-
Aumentos de capital	11	284.679	17.934.730	(1.732.121)	-	-	-	-	-	-	16.487.288
Operaciones con acciones propias		-	-	11.400	251.489	-	-	-	-	-	262.889
Otras variaciones del patrimonio neto	3	-	-	-	-	(5.448.257)	5.448.257	-	-	-	-
SALDO FINAL A 31/12/2017		1.708.070	47.760.319	(4.009.184)	(1.539.745)	(9.542.866)	(5.197.159)	-	-	5.252.585	34.432.021

	Nota	31.12.2017	31.12.2016
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE EXPLOTACIÓN		(4.707.895)	(5.007.301)
Resultado del ejercicio antes de impuestos		(5.252.201)	(5.479.832)
Ajustes del resultado:		1.204.695	1.040.387
Amortización del inmovilizado (+)	5 y 6	826.738	852.682
Correcciones valorativas por deterioro (+/-)	6 y 10	-	(59.574)
Imputación de subvenciones (-)	19	(403.830)	(366.466)
Resultados por bajas y enajenaciones del inmovilizado (+/-)		-	3.748
Resultados por bajas y enajenaciones de instrumentos		-	57.884
Ingresos financieros (-)		(46.587)	(41.655)
Gastos financieros (+)		816.494	936.883
Diferencias de cambio (+/-)		-	-
Variación valor razonable en instrumentos financieros (+/-)		-	-
Otros ingresos y gastos (+/-)		11.880	(343.115)
Cambios en el capital corriente:		(233.949)	(96.608)
Existencias (+/-)		1.055	(4.396)
Deudores y otras cuentas a cobrar (+/-)		301.736	40.288
Otros activos corrientes (+/-)		116.716	(210.123)
Acreedores y otras cuentas a pagar (+/-)		(653.456)	77.623
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación:		(426.440)	(471.248)
Pagos de intereses (-)		(473.026)	(512.903)
Cobros de intereses (+)		46.586	41.655
Cobros (pagos) por impuesto sobre beneficios (-/+)		-	-

Estado de Flujos de Efectivo

Junta General de Accionistas
4 de Abril de 2018

	Nota	31.12.2017	31.12.2016
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE INVERSIÓN		642.941	(7.101.184)
Pagos por inversiones (-):		(4.457.059)	(7.821.466)
Empresas del grupo y asociadas		-	-
Inmovilizado intangible	6	(4.311.489)	(4.292.425)
Inmovilizado material	5	(105.015)	(28.485)
Otros activos financieros	8,9	(40.555)	(3.500.556)
Cobros por desinversiones (+):		5.100.000	720.282
Empresas del grupo y asociadas		-	240.615
Otros activos financieros		5.100.000	479.667
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE FINANCIACIÓN		16.987.096	14.669.578
Cobros y pagos por instrumentos de patrimonio:		16.887.299	287.006
Emisión de instrumentos de patrimonio (+)		18.219.408	(12.741)
Amortización de instrumentos de patrimonio (-)		-	-
Adquisición de instrumentos de patrimonio propio (-)	11	(3.084.400)	(1.891.444)
Enajenación de instrumentos de patrimonio (+)	11	1.323.514	1.683.528
Subvenciones, donaciones y legados recibidos (+)		428.778	507.663
Cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero:		99.797	14.382.572
Emisión:		5.631.620	16.722.974
Deudas con entidades de crédito (+)		5.351.901	15.750.000
Otras deudas (+)		279.719	972.974
Devolución y amortización de:		(5.531.823)	(2.340.402)
Deudas con entidades de crédito (-)		(5.531.823)	(1.351.948)
Otras deudas (-)		-	(988.454)
AUMENTO/DISMINUCIÓN NETA DEL EFECTIVO O EQUIVALENTES		12.922.142	2.561.093
Efectivo o equivalentes al comienzo del ejercicio		22.028.192	19.467.099
Efectivo o equivalentes al final del ejercicio		34.950.334	22.028.192

ORYZON
A GLOBAL LEADER
IN EPIGENETICS



CARLOS BUESA
CEO & Presidente
cbuesa@oryzon.com

ENRIC RELLO
CFO & COO
erello@oryzon.com