ORYZON

LIDER GLOBAL EN EPIGENETICA

JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS

MADX: ORY

13 de Mayo de 2019

NOTA LEGAL

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.

LEGAL NOTICE

DISCLAMER

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 presentationis 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

La Compañía en Bolsa

MADX: ORY La primera Biotecnológica pura cotizada en el primer mercado español

Miembro del IBEX-Small Cap Index

- En el contexto de su listado en el MC, la compañía levantó en capital y deuda € 32M (en 2015-2016).
- La compañía ha podido acceder a los mercados y obtener financiación internacional en 2017 y 2018 respectivamente, levantando 31 millones de € adicionales en dos rondas internacionales lideradas por prestigiosos bancos de inversión norteamericanos y con inversores de primera línea en los EE. UU. y Europa
- El Capital Social esta compuesto de 39,1 millones de acciones ordinarias y se encuentra completamente diluido
- Una de las acciones más liquidas del mercado español dentro del segmento de pequeños valores
  - + 88M de acciones negociadas en 2018
  - +26 M negociados YTD
  - 300.000 Títulos diarios negociados en 2019
- Se espera un pulmón financiero de efectivo hasta el 4T2020

IBEX Small Cap

BOLSA DE MADRID

ORYZON GENOMICS SA
BALANCE SHEET DATA (AUDITED)
(Amounts in thousands US $)

	December 31st, 2018	December 31st, 2017
Cash and cash equivalents	39.296 [1]	41.916
Marketable securities	162	256
Total Assets	77.231	73.210
Deferred revenue	0	0
Total Stockholders' equity	51.668	41.294

[1] *34,5 M€*

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 → Fase IIA
  - 1 en una enfermedad huérfana → Listo para empezar Fase I
- Gran cartera de patentes con tecnología desarrollada internamente
- Ciencia de primer nivel mundial

Vafidemstat (ORY-2001)

para enfermedades del Sistema Nervioso Central

Vafidemstat (ORY-2001): un “Restaurador Neuronal”

- Una pequeña molécula que inhibe selectivamente LSD1 y MAO-B
- Excelente farmacología. Alta biodisponibilidad oral
- Unión a la diana demostrada en varias especies animales
- Estudios toxicológicos regulatorios de PC de 6 y 9 meses
- Resultados positivos en 7 modelos animales diferentes y en modelos *in vitro*
- Produce resultados positivos en:
  - Cognición
  - Neuroprotección
  - Neuroinflamación
  - Evitación social / apatía
  - Agresión / Agitación
  - Otros
- MoA epigenético que modula la neuroinflamación y la expresión de genes neuronales y gliales clave
- Biomarcadores identificados en animales que son prometedores para el uso en humanos
- Capaz de actuar en todos los procesos que se manifiestan en pacientes con enfermedades neurodegenerativas
- Buena seguridad en humanos en ensayos de Fase I + II con hasta 220 participantes hasta el momento
- Se estableció la penetrancia de BHE y la unión a la diana en el cerebro humano (indirecto)
- Farmacológicamente activa en humanos

En Fase IIa en tres ensayos clínicos diferentes

Vafidemstat restablece la cognición en animales modelo de Alzheimer 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

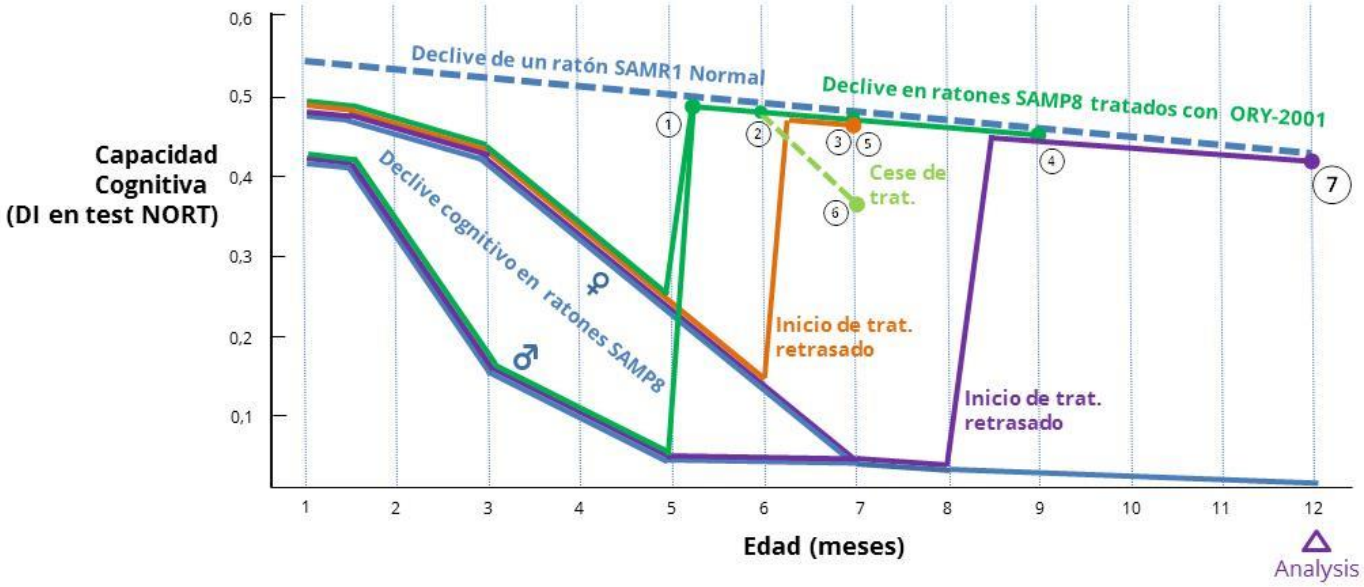
SEVERO

Tratamiento desde el mes 5 durante1 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 durante1 mes, test en mes 7 (1 mes tras la interrupción) (6)

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



(Se observaron resultados similares de mejoras en la memoria con vafidemstat en el modelo de Huntington R6 / 1.
Efectos positivos en la memoria también se han descrito recientemente en ratones con hipofunción NMDA tratados con T-448, un inhibidor selectivo de LSD1 de Takeda ,y en un modelo de esquizofrenia en ratones deficientes Setd1a (1) tratados con inhibidores de LSD1 de ORYZON

Los resultados en animales sugieren capacidad modificadora o curativa

[1] Mukai et al 2019 Recapitulation and reversal of schizophrenia-related phenotypes in Setd1a-deficient mice http://dx.doi.org/10.1101/529701.

Vafidemstat reduce la agresividad en ratones modelo de Alzheimer

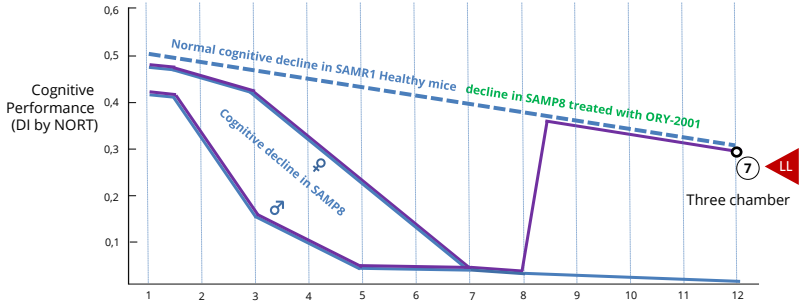
SAMP8 MICE treated with Vehicle
Resident Intruder test

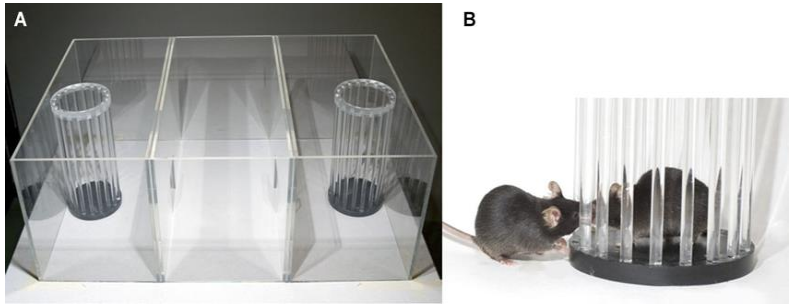
SAMP8 MICE treated with ORY-2001 0,32mg
Resident Intruder test

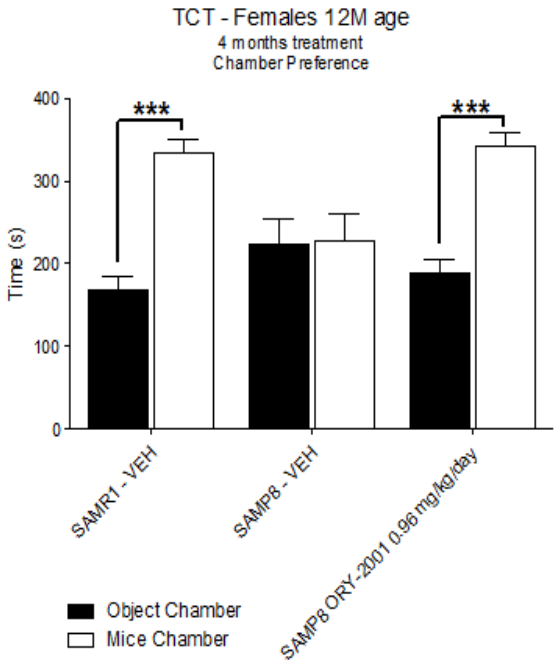
Vafidemstat corrige la falta de sociabilidad en ratones SAMP8 adultos viejos

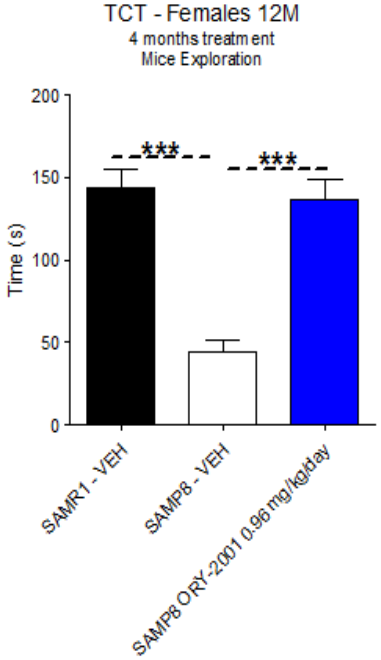
Vafidemstat restauró no solo la memoria, sino también la interacción social / sociabilidad medida en la prueba del Paradigma de tres cámaras (TCT)

El TCT se usa ampliamente como modelo para evaluar medicamentos para el **trastorno del espectro autista**







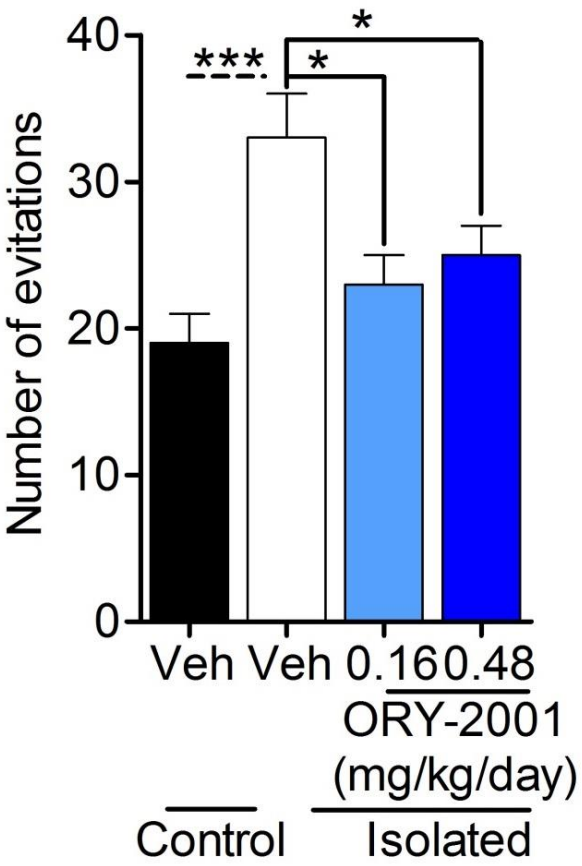


Vafidemstat mejora la sociabilidad

Vafidemstat reduce la evitación social en ratas

En el Alzheimer y otros trastornos neuro-degenerativos, el deterioro cognitivo suele ir acompañado de **agresividad, agitación, psicosis, depresión, aislamiento social y apatía.**

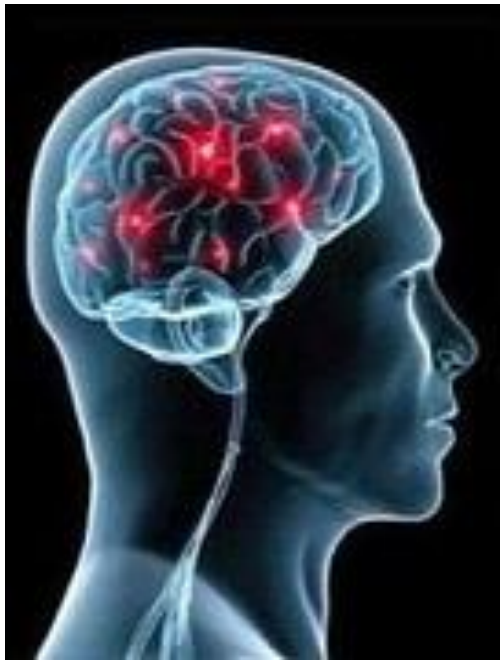
- Se realizaron investigaciones usando el modelo de aislamiento post-destete en ratas para evaluar más a fondo los efectos de vafidemstat sobre alteraciones del comportamiento
- En este modelo de rata, el aislamiento después del destete da lugar a una mayor evitación social. **El tratamiento con vafidemstat revirtió este efecto, normalizando el comportamiento de interacción social**



Vafidemstat: Efectos sobre los genes de las células cerebrales

En animales de experimentación modelo de EA, vafidemstat cambia la expresión de genes de las células cerebrales

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

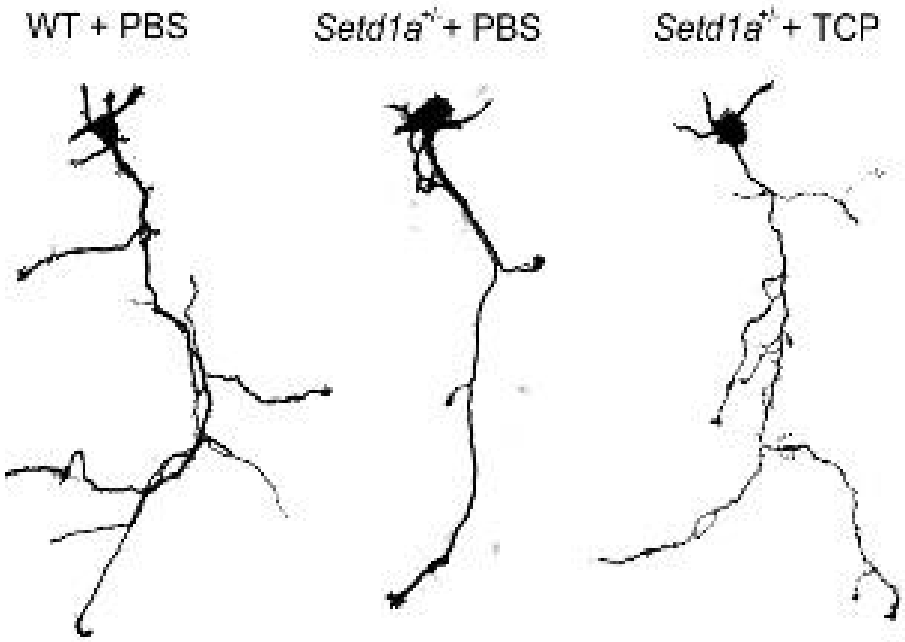


- ✓ Incrementa la producción de los genes implicados en el funcionamiento neuronal (sinapsis), especialmente en el hipocampo

Inhibidores de LSD1: Efectos en los genes de las células cerebrales

Investigadores de EEUU utilizando un **modelo genético de ESQUIZOFRENIA** en ratón que tiene daños en los axones de las neuronas, han demostrado, usando moléculas de ORYZON, que la administración de inhibidores de LSD1 rescata los deficits axonales de las neuronas y produce una recuperación completa del comportamiento anómalo del ratón incrementando su memoria.

COLUMBIA UNIVERSITY
IN THE CITY OF NEW YORK



Mukai et al 2019 http://dx.doi.org/10.1101/529701
Recapitulation and reversal of schizophrenia-related phenotypes in *Setd1a*-deficient mice

ORYZON

Vafidemstat: REIMAGINE - Un ensayo cesta en agresión

ENSAYO DE FASE IIa REIMAGINE

- ✓ Ensayo cesta exploratorio en abierto de Fase IIa para valorar los efectos de vafidemstat en la reducción de la agresión en pacientes con enfermedad de **Alzheimer** y en **tres indicaciones psiquiatricas**
- ✓ N=30, con 12 (AD) y 6 pacientes en cada otra indicación
- ✓ Dosis alta de vafidemstat (1.2 mg)
- ✓ 8 semanas de tratamiento
  - ✓ AD
  - ✓ BPD
  - ✓ ADHD
  - ✓ ASD

BPD

Top Line Data 2019

ADHD

ASD

Global Analysis

Conferencias donde se espera presentar resultados preliminares. Algunas pendientes de confirmación

REIMAGINE la primera prueba de concepto de actividad de vafidemstat en pacientes

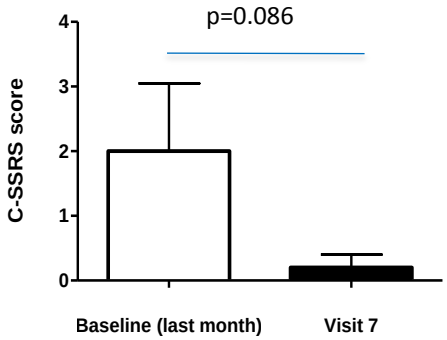
El estudio consiguió resultados positivos en los Objetivos primarios y secundarios en pacientes con Trastorno Límite de Personalidad

EPA 2019
27th EUROPEAN CONGRESS OF PSYCHIATRY

Los pacientes con trastorno límite de personalidad (TLP o BPD en inglés) tratados con vafidemstat mostraron una agresividad reducida y un mejor rendimiento general en las escalas básicas de la enfermedad

Objetivo primario: Seguridad

- ✓ Vafidemstat resultó seguro y bien tolerado por los pacientes de TLP
- ✓ Los pacientes mostraron una tendencia a la reducción de la ideación suicida medida por la escala Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)



Vafidemstat muestra eficacia en la reducción de la agresión en pacientes con TLP

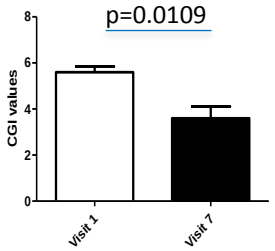
Eficacia

- Vafidemstat produjo mejoras significativas en agresividad en las escalas CGI-S y CGI-I de Clinical Global Impression (CGI)

- Vafidemstat también produjo mejoras significativas en el Inventario neuro psiquiátrico (NPI), no solo en el puntaje de la subescala NPI de agitación / agresión de 4 ítems, sino también en el puntaje NPI global (12 ítems)

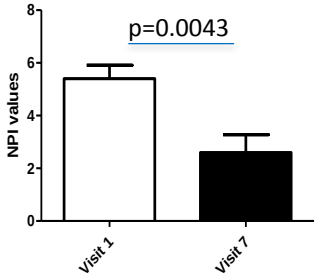
- Sorprendentemente, vafidemstat no solo mejoró la agresión sino que también produjo mejoras significativas en la escala específica para TLP, Lista de verificación de Trastorno Limite e Personalidad (BPDCL), tanto en la escala GLOBAL como en la puntuación combinada para los dominios relacionados con la NO agresión

CGI-S



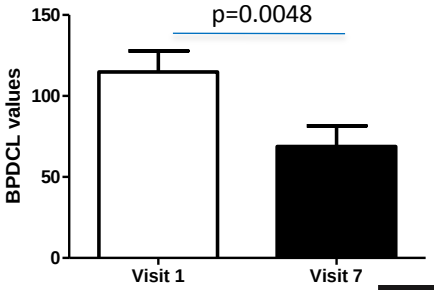
NPI

Agitation/Aggression (4 items)



BPDCL

(Total Score)



ORYZON

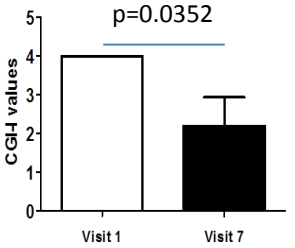
Vafidemstat también muestra eficacia en pacientes con TDAH

El estudio consiguió resultados positivos en los Objetivos primarios y secundarios en pacientes con TDAH (ADHD en inglés)

Seguridad

- ✓ Vafidemstat resultó seguro y bien tolerado por los pacientes de TDAH

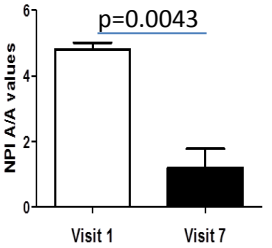
Los pacientes de TDAH mostraron una agresividad reducida y un mejor rendimiento general en la escala básica de la enfermedad



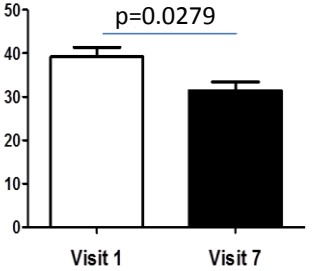
Eficacia

- ✓ Vafidemstat produjo mejoras significativas en agresividad en las escalas CGI-S y CGI-I de Clinical Global Impression (CGI)
- ✓ Vafidemstat también produjo mejoras significativas en el Inventario neuropsiquiátrico (NPI), no solo en el puntaje de subescala NPI de agitación / agresión de 4 ítems, sino también en el puntaje NPI global (12 ítems)
- ✓ Además, vafidemstat no solo mejoró la agresión sino que también produjo mejoras significativas en la escala específica paraTDAH, ADHD-RS

NPI A/A Agitation/Aggression (4 items)



ADHD-RS



ORYZON

REIMAGINE la primera prueba de concepto de actividad de vafidemstat en pacientes

DATOS ADICIONALES DE REIMAGINE:

Datos en agresion en pacientes con Autismo → previsto en Septiembre
Datos en agresion en pacientes con AD → previsto en Diciembre

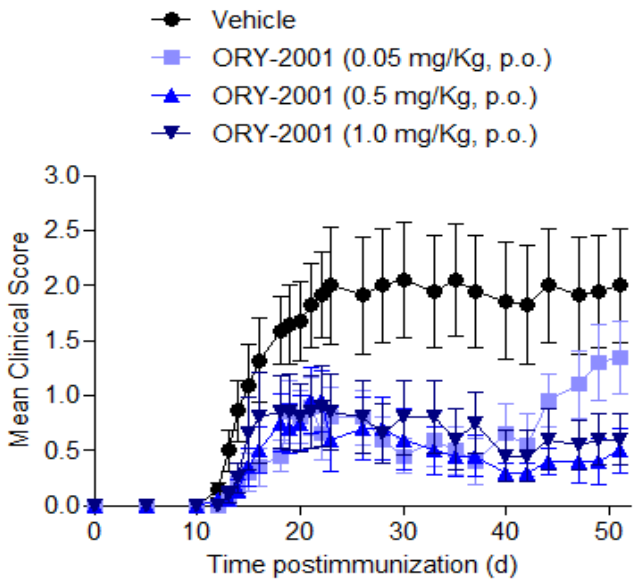
ECNP european college of neuropsychopharmacology

CTAD Clinical Trials on Alzheimer's Disease

Conferencias donde se espera presentar resultados preliminares

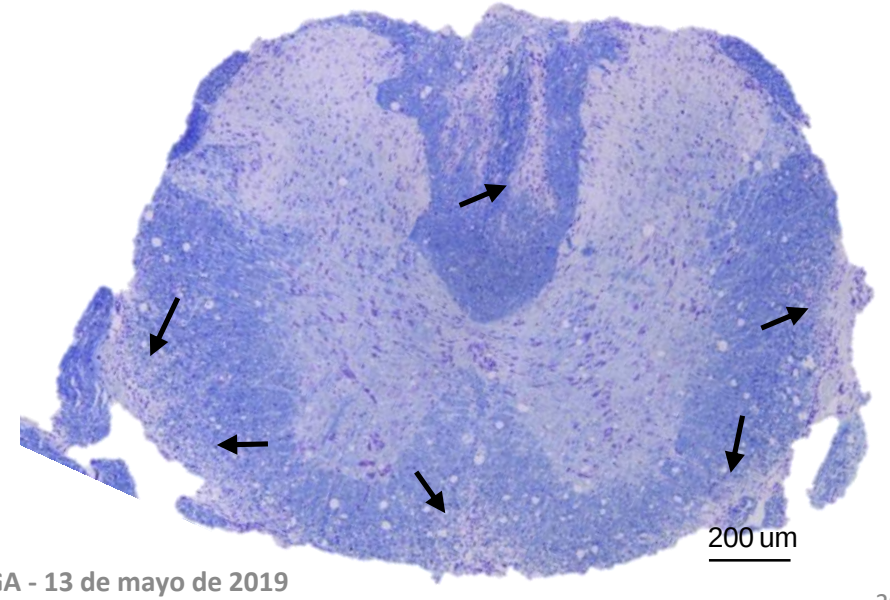
Vafidemstat reduce la inflamación en modelos de Esclerosis Múltiple

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

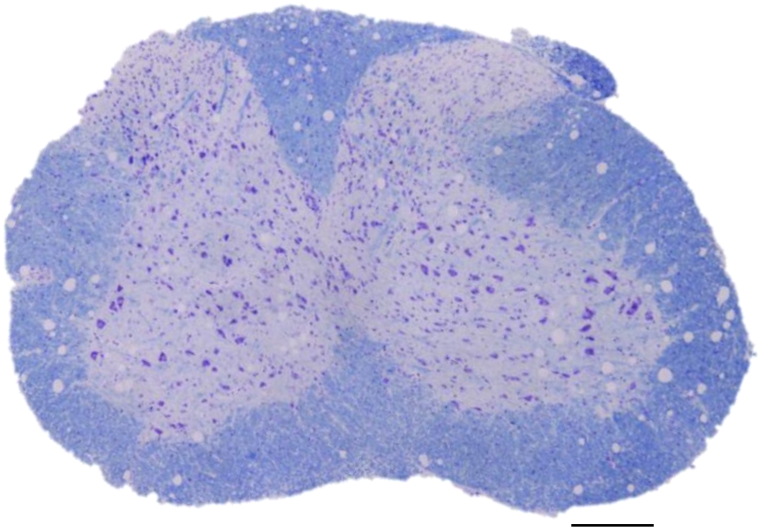


therapeutic treatment (p.o.)

Vehiculo



Vafidemstat



ORYZON

Vafidemstat - estudio en Fase IIa en esclerosis múltiple (SATEEN)

SATEEN Un estudio en Esclerosis Multiple

SeguridA**d**, **T**olerabilidad y **E**ficacia en una aproximación **E**PIGE**N**ETICA para el tratamiento de la Esclerosis Multiple

9 Hospitales en España; 18 pacientes (14 RR y 4 SP)

Muy buena seguridad hasta la fecha - varios pacientes con +9 meses y 1 con 15 meses de tratamiento

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 vafidemstat en pacientes con Alzheimer leve o moderado

Resultados a Evaluar:

Objetivo Primario :

Frecuencia y gravedad de reacciones adversas

Objetivos exploratorios:

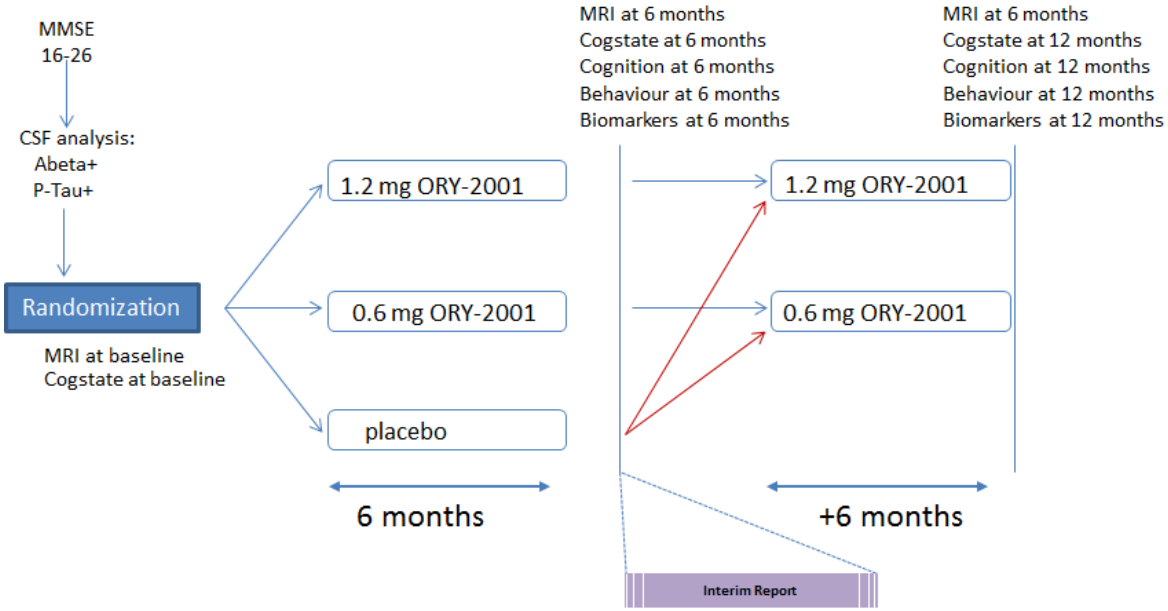
Cognición: MMSE, ADAS-cog 14, Cogstate battery
Funcionalidad: CDR-SB, Dependence scale
Otros test de comportamiento, apatía y agresividad
Biomarcadores: MRI, CSF (AD, nuevos por ej S100A9, YKL40) y otros marcadores
LCR y periféricos

ETHERAL: Epigenetic THERapy in ALzheimer's Disease

Un ambicioso estudio de Fase IIa para obtener información para diseñar un estudio de Fase II/III

- ✓ 125 pacientes en EU. 17 hospitales y centros
- ✓ España, Francia y Reino Unido reclutando
- ✓ **94 pac. randomizados** en Abril

- ✓ Estudio gemelo en EE.UU.: con unos 25 pacientes
- ✓ FDA ha otorgado el permiso IND para iniciar
- ✓ 3 Centros abiertos- FPI en 2T2019

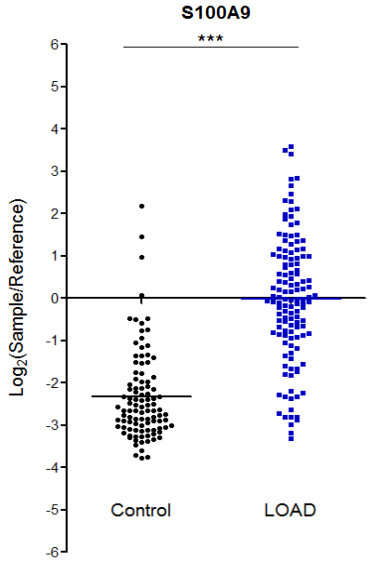


Vafidemstat ETHERAL Fase IIa: Estrategia de Biomarcadores

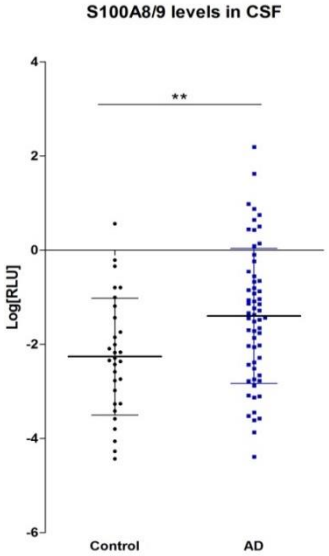
S100A9 se ha caracterizado históricamente como uno de los TOP10 genes regulados al alza en el conjunto de datos LOAD
S100A9 se reduce en el SNC de los animales tratados con vafidemstat

- Se ha descrito que los niveles de S100A9 se encuentran aumentados en el cerebro en pacientes con EA
  - S100A9 e inflamación tienen una correlación con la enfermedad
  - La Inflamación juega un papel en los mecanismos de progresión de la enfermedad
- Los niveles de la proteína S100A9 en LCR son medidos durante el ensayo ETHERAL

Human PFC (RNA)



Human CSF (proteina)



S100A9 tiene el potencial de ser un biomarcador surrogado de la actividad farmacológica
Los datos del S100A9 pueden ser parte de una justificación para un fast track

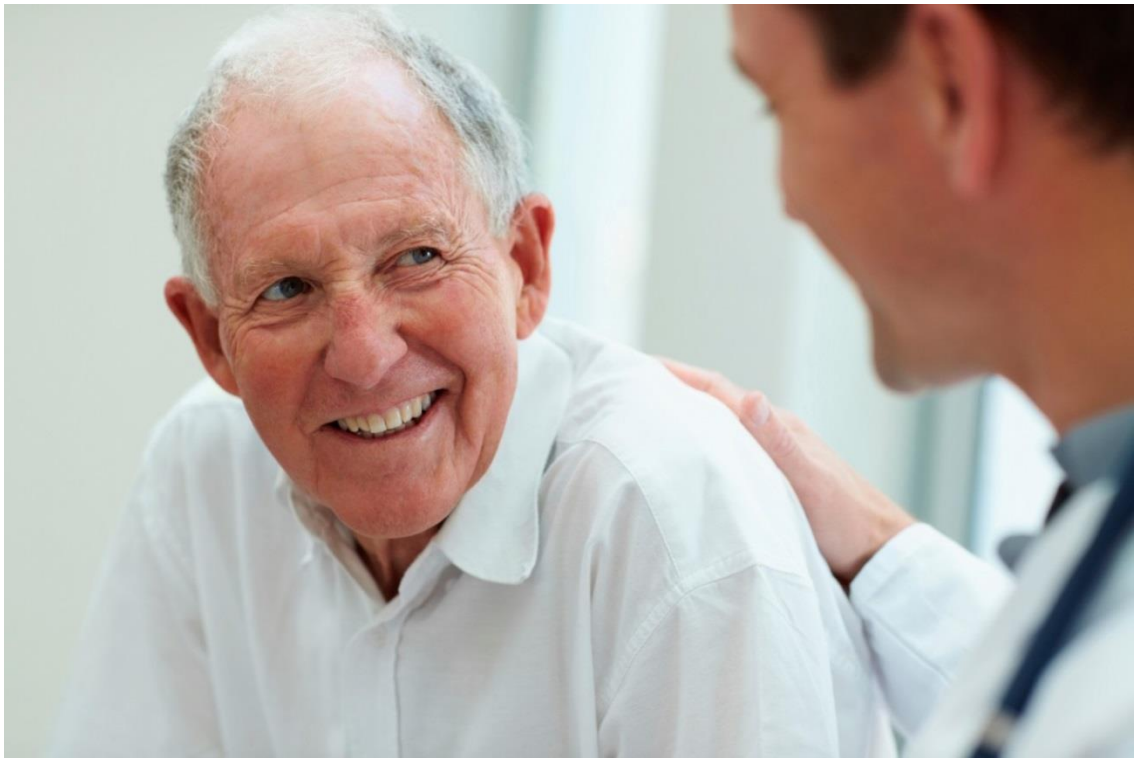
Cambios en S100A9 en el LCR de los pacientes puede tener un papel importante en el proceso de desarrollo y aprobación del fármaco

Vafidemstat:

Un fármaco para el tratamiento integral de una variedad de enfermedades psiquiatricas y neurodegenerativas íntegramente desarrollado en España.

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

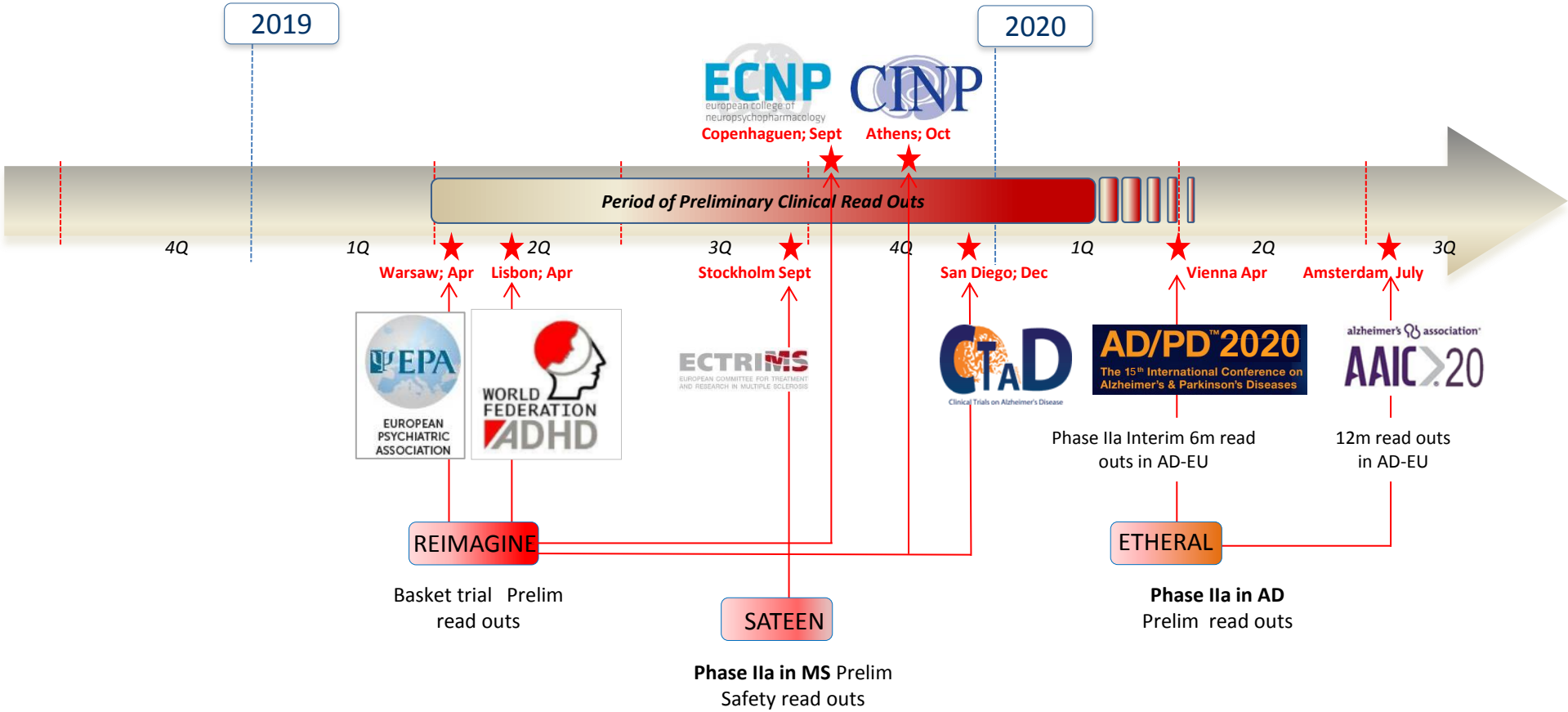
Liderando la Epigenética mundial en SNC



Flujo de Novedades Clínicas en los próximos meses

VAFIDEMSTAT (ORY-2001): lead CNS asset

★ *Potential Conferences where data may be presented*



Iadademstat (ORY-1001) en Cáncer

Iadademstat tiene un desarrollo clinico amplio y flexible con grandes oportunidades de Mercado

POTENCIALES INDICACIONES ONCOLOGICAS PARA DESARROLLAR IADADEMSTAT

Solid Tumors

Small Cell Lung Cancer
Prostate cancer
Colorectal cancer
Bladder cancer
Some breast cancers

HemONC

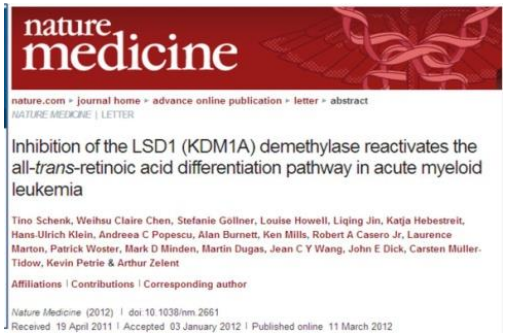
AML
MDS
Myelofibrosis
Non Hodgkin
Lymphoma

Brain Tumors

Medulloblastoma
Glioblastoma

MoA bien caracterizado en SCLC, AML u Meduloblastoma

Iadademstat es una terapia potencial en Leucemia Mielode Aguda (LMA)


nature medicine

nature.com ▸ journal home ▸ advance online publication ▸ letter ▸ abstract

NATURE MEDICINE | LETTER

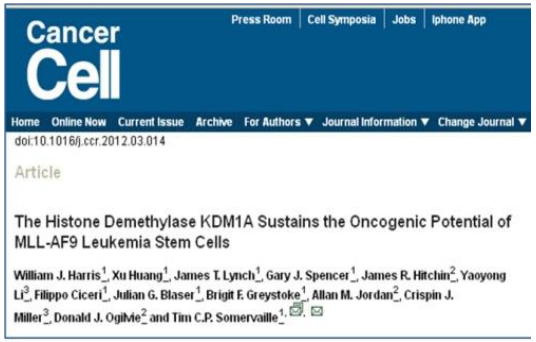
Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-*trans*-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia

Tino Schenk, Weihsu Claire Chen, Stefanie Göllner, Louise Howell, Liqing Jin, Katja Hebestreit, Hans-Ulrich Klein, Andreea C Popescu, Alan Burnett, Ken Mills, Robert A Casero Jr, Laurence Marton, Patrick Woster, Mark D Minden, Martin Dugas, Jean C Y Wang, John E Dick, Carsten Müller-Tidow, Kevin Petrie & Arthur Zelent

Affiliations | Contributions | Corresponding author

Nature Medicine (2012) | doi:10.1038/nm.2661

Received 19 April 2011 | Accepted 03 January 2012 | Published online 11 March 2012


Cancer Cell

Press Room | Cell Symposia | Jobs | Iphone App

Home | Online Now | Current Issue | Archive | For Authors ▼ | Journal Information ▼ | Change Journal ▼

doi:10.1016/j.ccr.2012.03.014

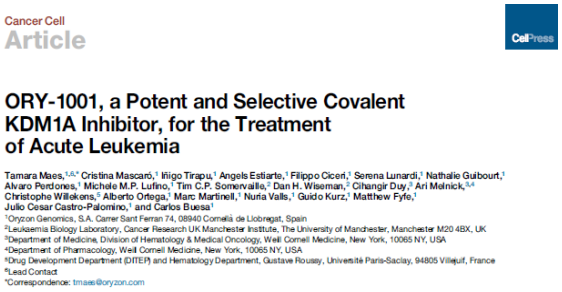
Article

The Histone Demethylase KDM1A Sustains the Oncogenic Potential of MLL-AF9 Leukemia Stem Cells

William J. Harris[1], Xu Huang[1], James T. Lynch[1], Gary J. Spencer[1], James R. Hitchin[2], Yaoyong Li[3], Filippo Ciceri[1], Julian G. Blaser[1], Brigit F. Greystoke[1], Allan M. Jordan[2], Crispin J. Miller[3], Donald J. Ogilvie[2] and Tim C.P. Somervaille[1]

LSD1 es una diana farmacológica para CANCERES HEMATOLOGICOS, 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

CellPress

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 Perdones,[1] Michele M.P. Lufino,[1] Tim C.P. Somervaille,[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 Buesa[1]

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

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

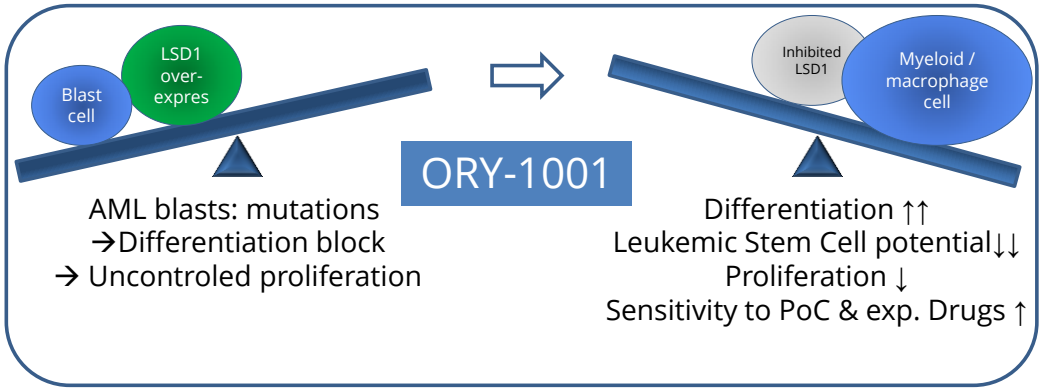
[3]Department of Medicine, Division of Hematology & Medical Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, 10065 NY, USA

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

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

[6]Lead Contact

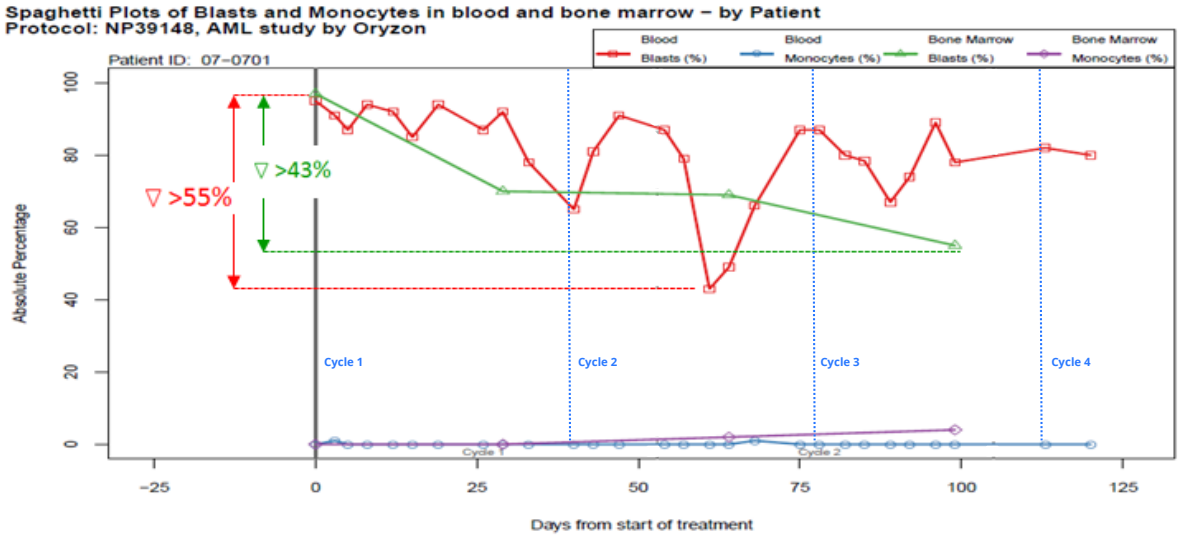
*Correspondence: tmaes@oryzon.com



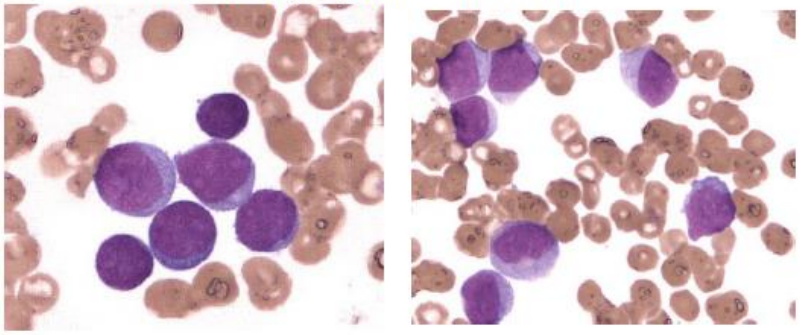
ORYZON

IADADEMSTAT Fase IIa: Efectos terapéuticos observados

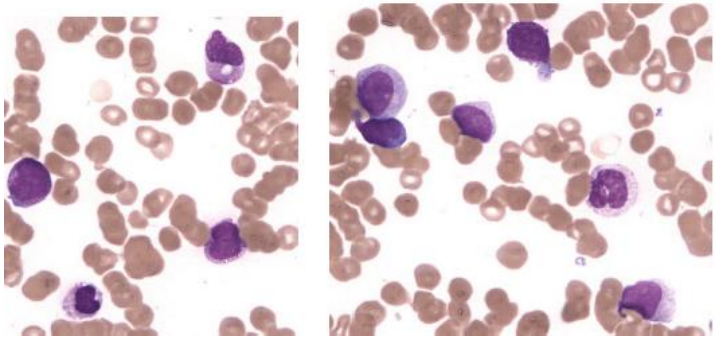
- 55% de reducción en los blastos en el paciente 0701 (MLL-AF M4)



Bone marrow 12/15/2015 = baseline



Bone marrow 03/24/2016 = C3D29



- Baseline = 97% BM blasts
- Post iadademstat (2 ciclos de tratamiento) = **55% reducción de blastos**
- **Diferenciación Granulocitica = 28%**

Iadademstat: Plan de Desarrollo Clínico actual en LMA

Fase I/IIa LEUCEMIA AGUDA - Datos preliminares

- ✓ Seguro y muy bien tolerado y por lo tanto un candidato significativo para la combinación con otros agentes
- ✓ Biomarcadores PD identificados en diferentes subgrupos de leucemia
- ✓ Actividad antileucémica observada en el 29% de los pacientes (12/41), incluido un CRi como prueba de concepto biológico

ALICE: An AML trial with LSD1i in Combination with azacitidine in the Elderly

Un estudio de Fase IIa para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la búsqueda de dosis y la eficacia de iadademstat (ORY-1001) en combinación con azacitidina en pacientes de edad avanzada con LMA en terapia de primera línea

- ✓ Brazo unico, en abierto. Hasta 36 pacientes reclutados.
- ✓ Objetivo final primario: seguridad y tolerabilidad de la combinación con el agente hipometilante azacitidina
- ✓ Objetivos finales secundarios: respuestas; tiempo para las respuestas; duración de la respuesta; y la supervivencia general

Resultados

- ✓ 6 pacientes ya reclutados

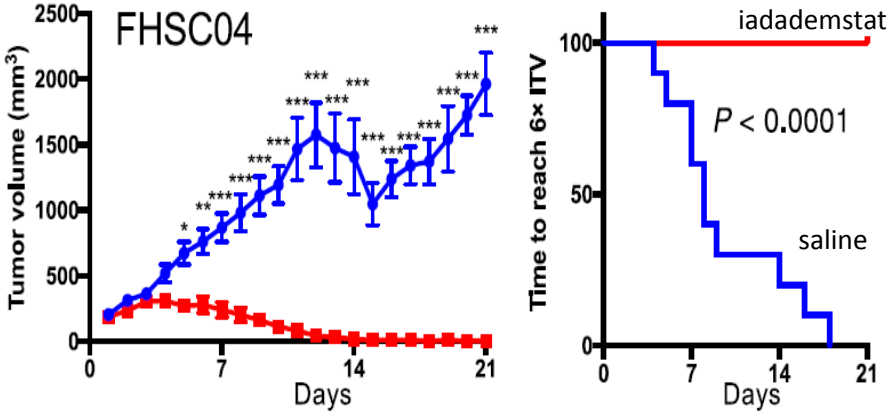
Se presentará Resultados Clinicos Preliminares en diversas Conferencias Médicas en 2019-2020 a anunciar

EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

ORYZON

Iadademstat una diana atractiva para la terapia de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (CPCP)

- ✓ LSD1 es una diana terapéutica bien caracterizada en CPCP y validada en modelos preclínicos. Los inhibidores de LSD1 son efectivos en varios modelos *in vitro* e *in vivo* de CPCP
- ✓ Iadademstat produce regresión tumoral completa y duradera en diferentes modelos de PDX de CPCP quimiorresistentes
- ✓ Mecanismo de Acción caracterizado (inducción de Notch y represión de ASCL1)
- ✓ Biomarcadores identificados y patentados que son diferenciales en líneas celulares sensibles
- ✓ Caracterización de biomarcadores en tumores y plasma de pacientes
- ✓ Ensayo clínico de Fase II en curso en pacientes con CPCP de segunda línea, utilizando estos biomarcadores para estratificar a los pacientes a reclutar



Iadademstat: Un ensayo innovador en CPCP

CLEPSIDRA: A **C**ombination trial of **L**SD1 and **E**top-**P**latinum in **S**mall Cell Lung Cancer in **biomarker-ID** **R**elapsed p**A**tients

Un estudio de Fase IIa para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la búsqueda de dosis y la eficacia de iadademstat (ORY-1001) en combinación con quimioterapia con platino-etopósido en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en recaída y en estadio extenso que son positivos a los biomarcadores predictivos candidatos.

- ✓ Brazo único
- ✓ En abierto; 4 Hospitales en España
- ✓ Hasta 36 pacientes a reclutar
- ✓ **Objetivo primario: seguridad y tolerabilidad de la combinación con el tratamiento con etopósido/platino**
- ✓ **Objetivos secundarios: respuestas RECIST; tiempo para las respuestas; duración de la respuesta; y la supervivencia general**

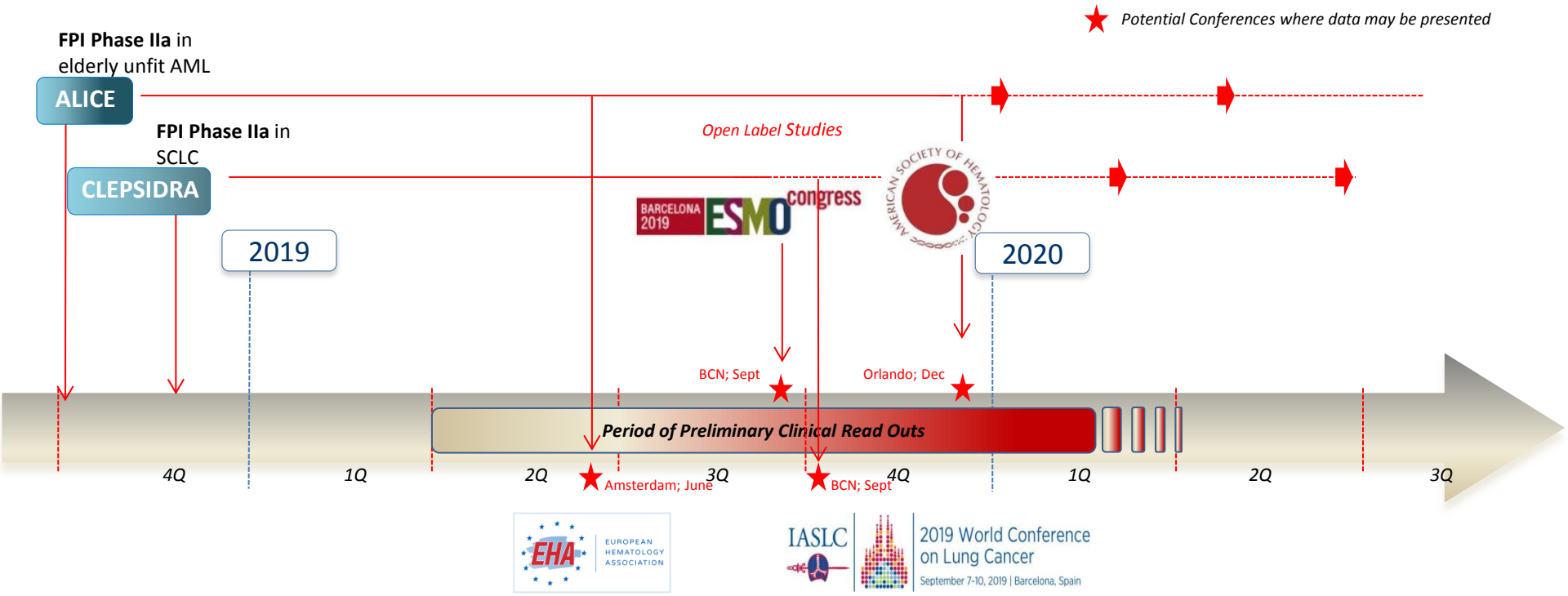
Resultados

- ✓ 6 Pacientes reclutados.

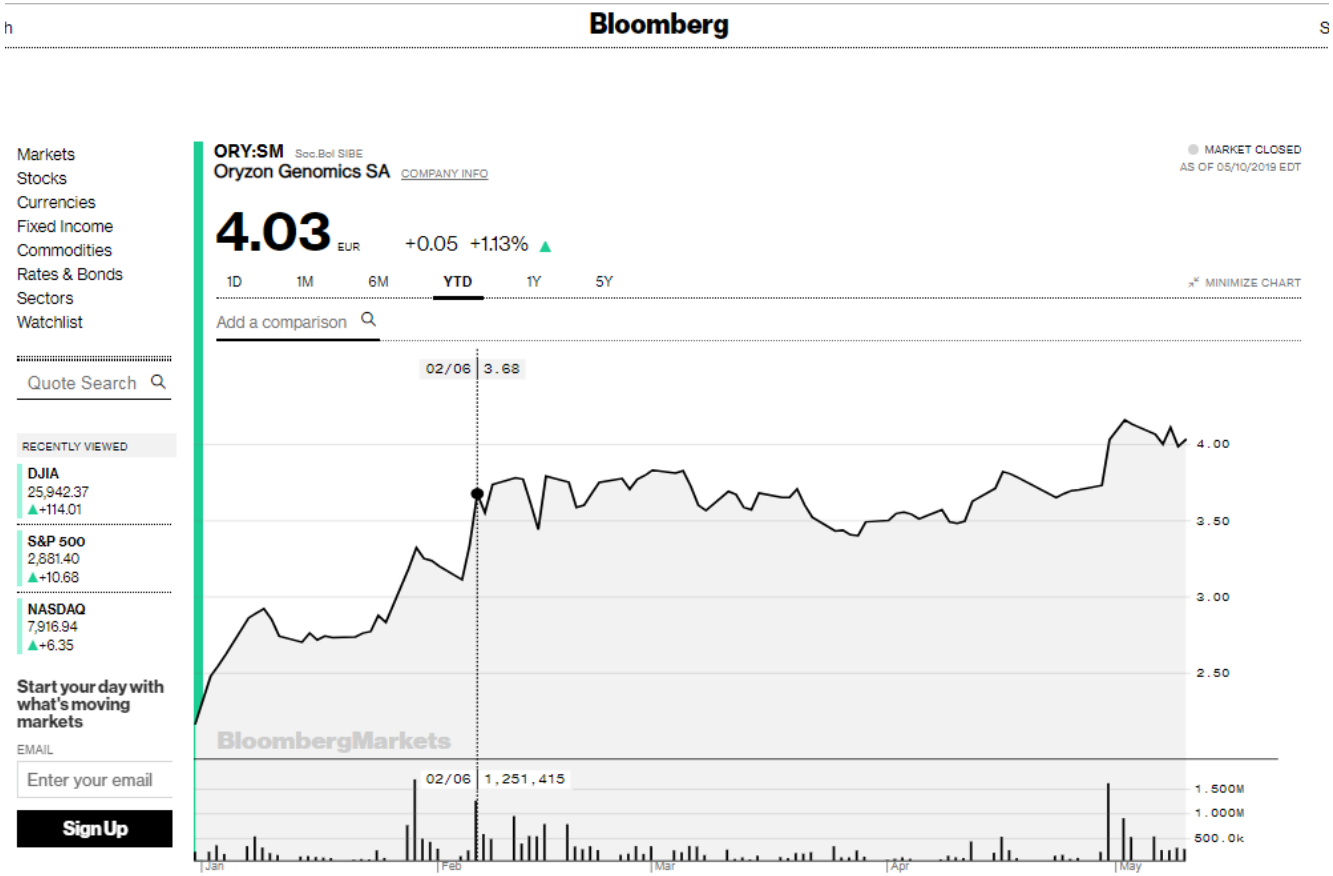
Se presentará Resultados Clinicos Preliminares en diversas Conferencias Médicas en 2019-2020 a anunciar

Flujo de Novedades Clínicas en los próximos meses

IADADEMSTAT (ORY-1001): lead CANCER asset



Comportamiento del Valor en el presente año



ORY:Soc.Bol SIBE Stock Quote - Oryzon Genomics SA - Bloomberg Markets

Comportamiento del Valor en el presente año

Oryzon y Pharma Mar se disparan más del 80% en 2019

PERSPECTIVAS/ Las biotecnológicas, muy dependientes del éxito del desarrollo de sus fármacos, son apuestas de futuro para quien esté dispuesto a asumir riesgos.

S. Pérez. Madrid

El sector de biotecnología está brillando en Bolsa en 2019. Oryzon Genomics y Pharma Mar se disparan un 84,06%y un 80,55% en el Ibex Small Caps, el índice que agrupa a los valores de pequeña capitalización del parqué español, en lo que va de año. El indicador avanza un 9,57%.

Teniendo en cuenta su carácter de compañías de crecimiento puras, la vertiginosa

VALORES EN EL FOCO

En euros.

> Oryzon Genomics

cáncer de ovario y sarcoma.

Oryzon Genomics, por su parte, se ha visto impulsada en Bolsa al calor del éxito en los resultados del desarrollo del vadifemstat, un medicamento indicado para el THDA (Transtorno de Hiperactivodad y Déficit de Atención), explica Turazzini.

A raíz de la presentación del fármaco el pasado abril en Varsovia, los analistas de firma de inversión Edison In-

Expansion 10.05.2019

PARTE II

INFORME SOBRE LA MARCHA

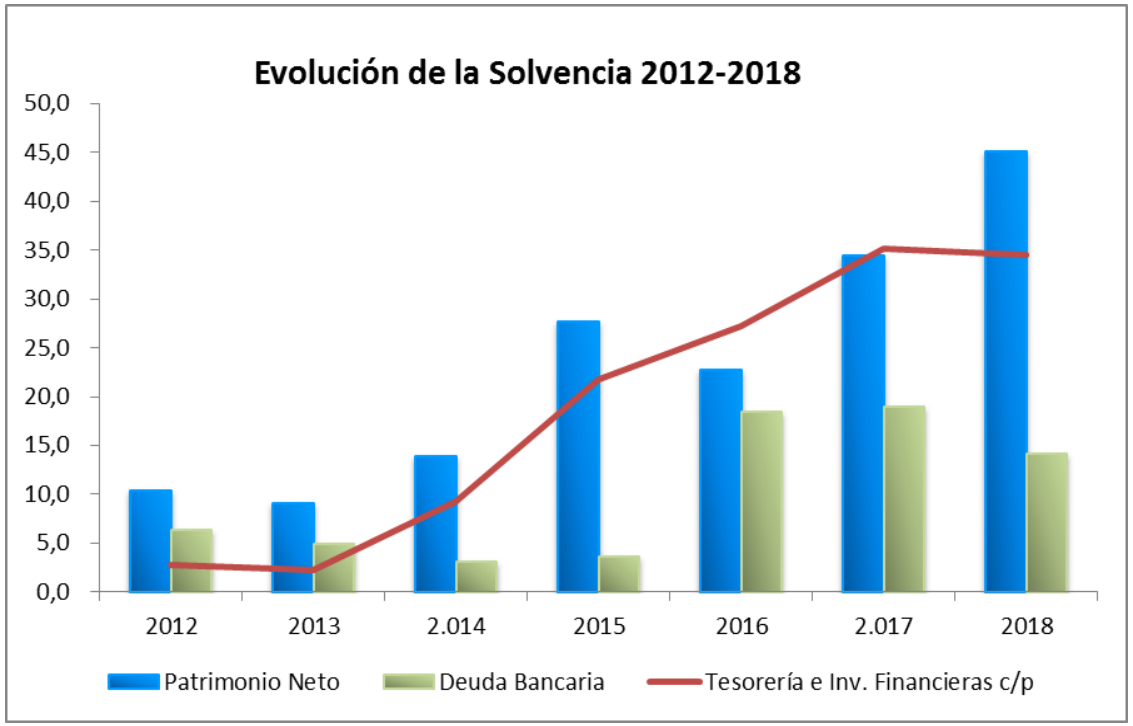
GENERAL DE LA COMPAÑÍA

HITOS FINANCIEROS

Evolución de la solvencia financiera (2012-2018)

Patrimonio Neto →	45,1 M€
Tesorería e inv. financieras c/p →	34,5 M€
Endeudamiento financiero →	18,2 M€

Patrimonio Neto	→ 67%
Recursos permanentes	→ 85%
Exigible a corto plazo	→ 15%



Millones / €	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Patrimonio Neto	10,3	9,0	13,9	27,6	22,7	34,4	45,1
Tesorería e Inv. Financieras c/p	2,8	2,2	9,3	21,7	27,3	35,2	34,5
Deuda Bancaria	6,4	4,9	3,1	3,6	18,5	18,9	14,1
Deuda Pública	3,0	4,8	5,0	4,6	4,0	3,9	3,4
Deuda CDTI	0,0	1,0	1,0	0,8	0,7	0,6	0,7

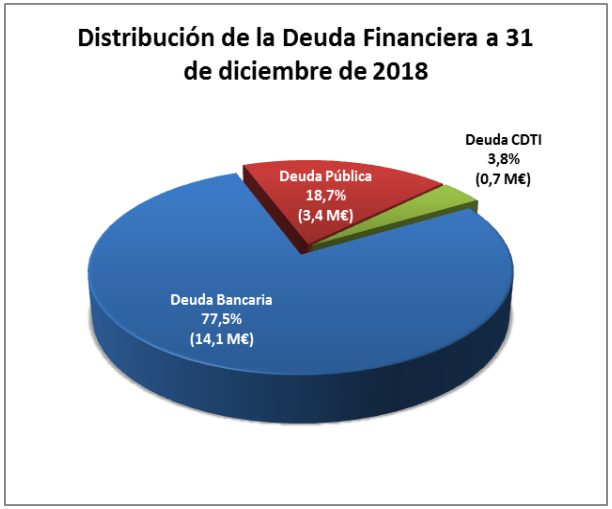
Nota: *Información expresada en Millones de Euros.*

FINANCIACION BANCARIA:

- ✓ 78 % de participación en la deuda financiera
- ✓ 14,1 M€ de financiación viva
- ✓ Sin garantías ni avales

FINANCIACION PUBLICA

- ✓ 22% de participación en la deuda financiera
- ✓ 4,1 M€ de financiación viva



Datos financieros principales

Variación 2018 Vs 2017:

Millones / €	Anual 2018	Anual 2017	Variación 2018-2017
Inversión en I+D	7,4	5,3	2,1
Patrimonio neto	45,1	34,4	10,7
Tesorería + Inv. Financieras c/p	34,5	35,2	-0,7
Resultado neto del periodo	-1,2	-5,2	4,0
Endeudamiento financiero total	18,2	23,4	-5,2

Mayor Inversión en proyectos de Desarrollo con ORY-1001 y Ory-2001

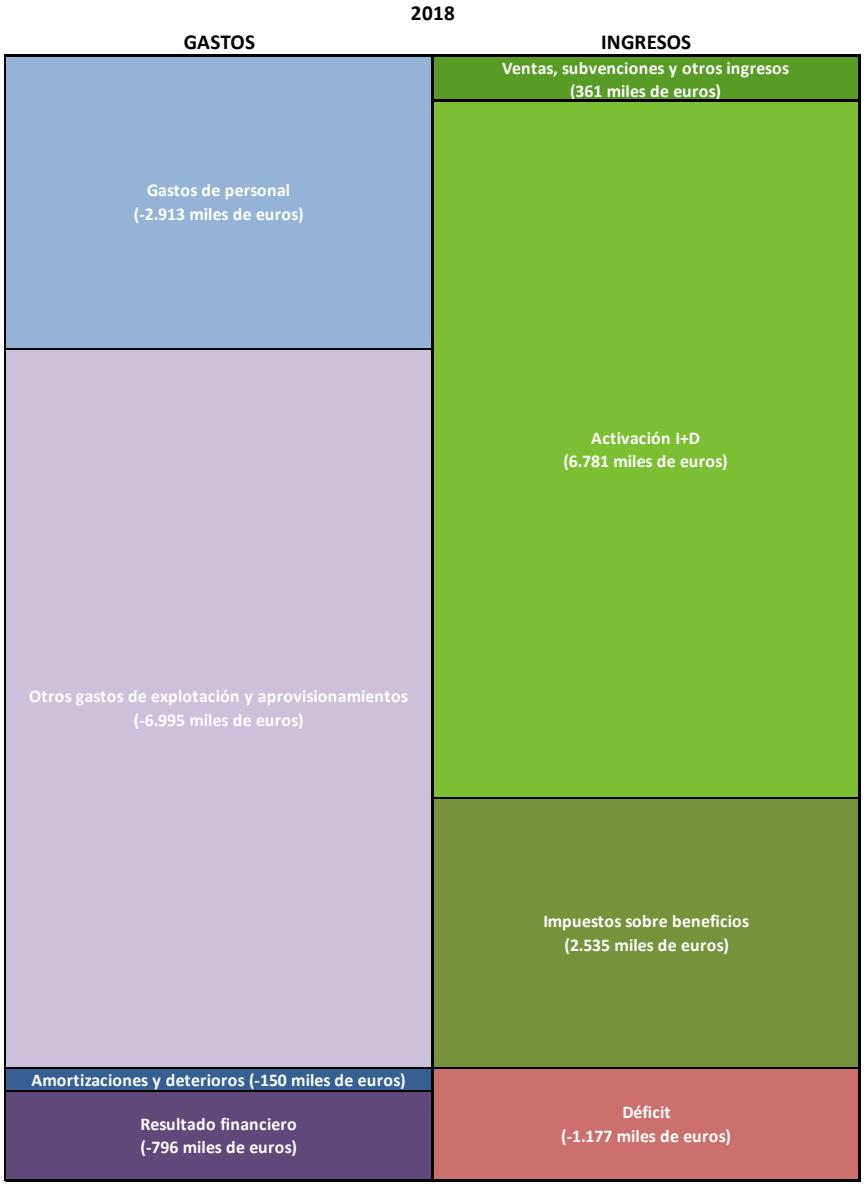
+11,9M Ampliación de capital neta (13,0-1,1)
-1,2 Resultado ejercicio

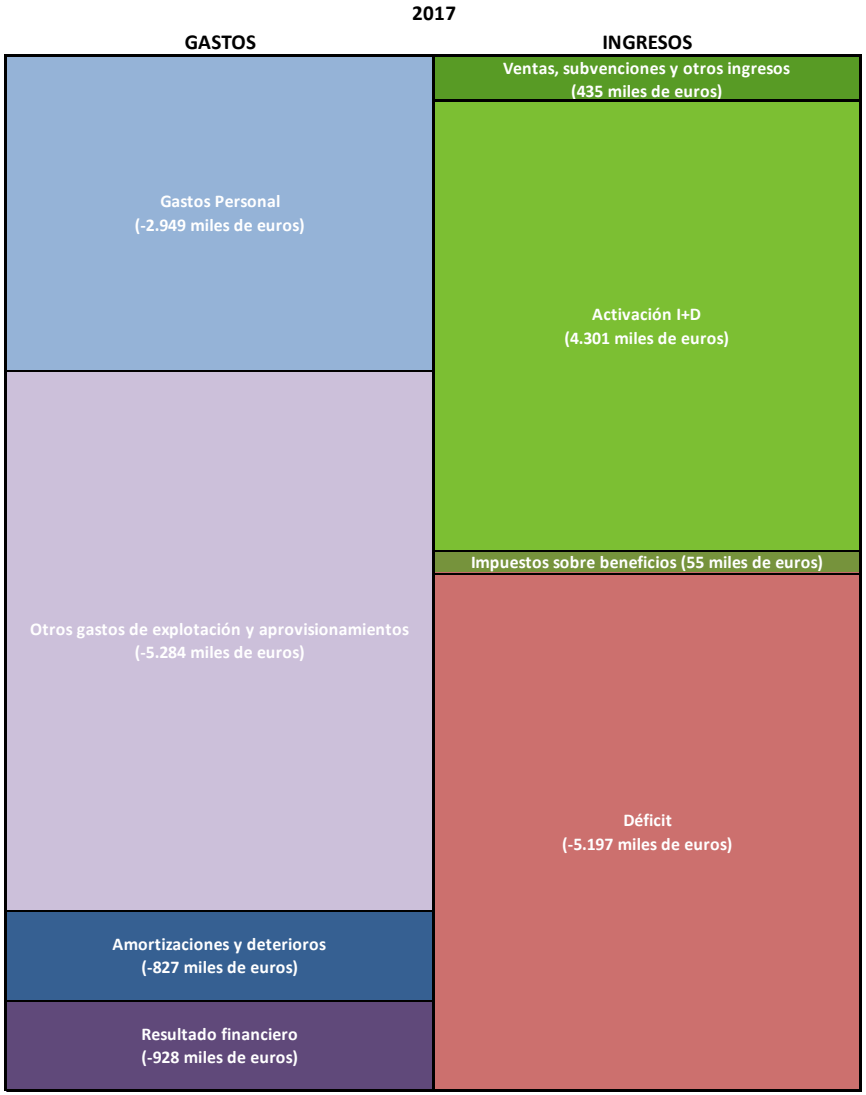
+11,9M Amp. Capital neta
+ 1,9M Nuevos Prestamos Bancarios y Públicos
+ 2,6M Cash back 2013-2016
+ 0,3M Subvenciones
- 10,1M Pagos corrientes
- 7,3M Repago Préstamos Bancarios y Públicos

Mejor resultado periodo
+2,6M Cash back Deducc. Fiscal
+1,4 Menor Coste estructura

+1,9M Nuevos Prestamos
-7,3M Repago Prestamos

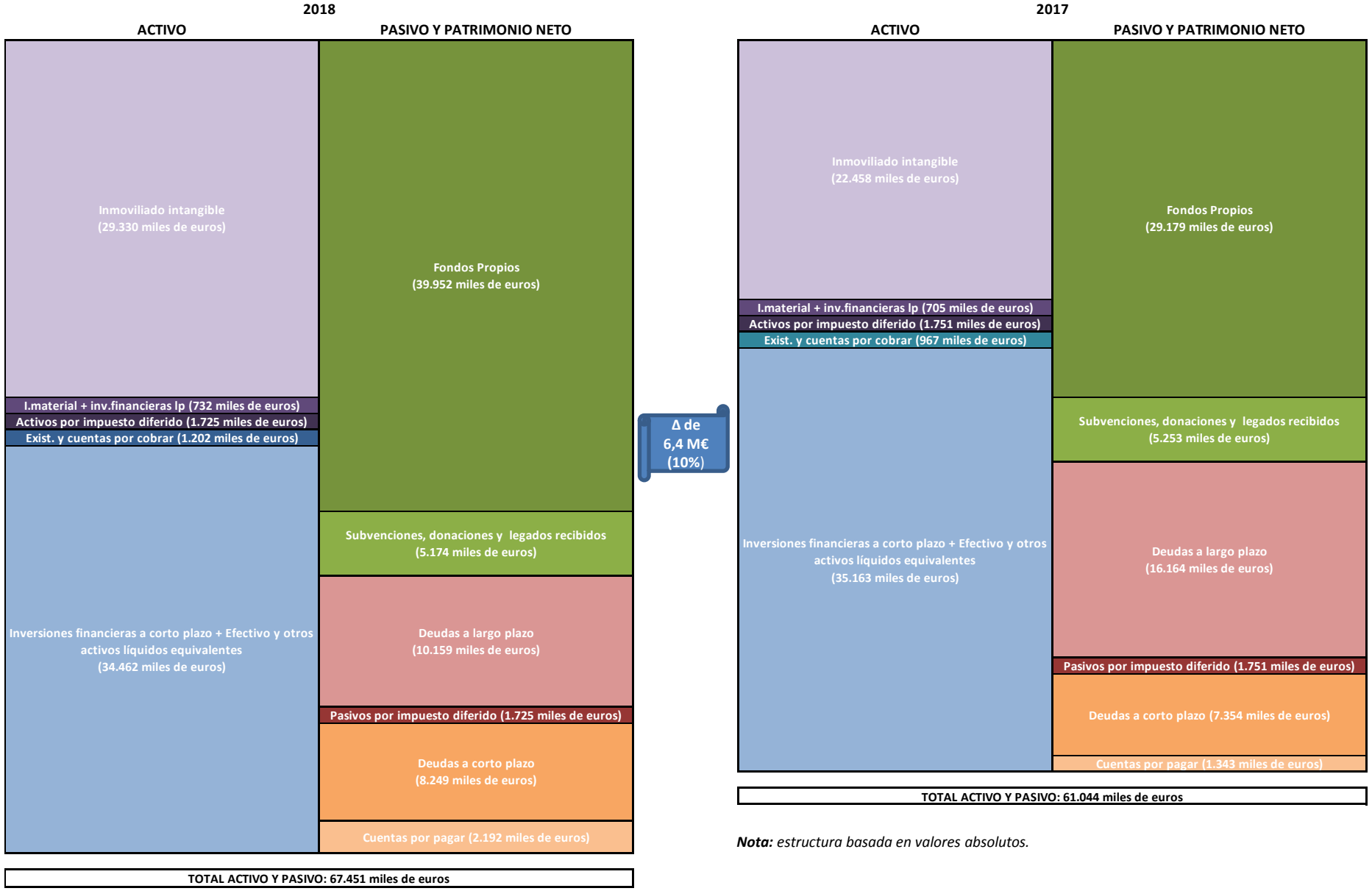
Evolución de la cuenta de Pérdidas y Ganancias





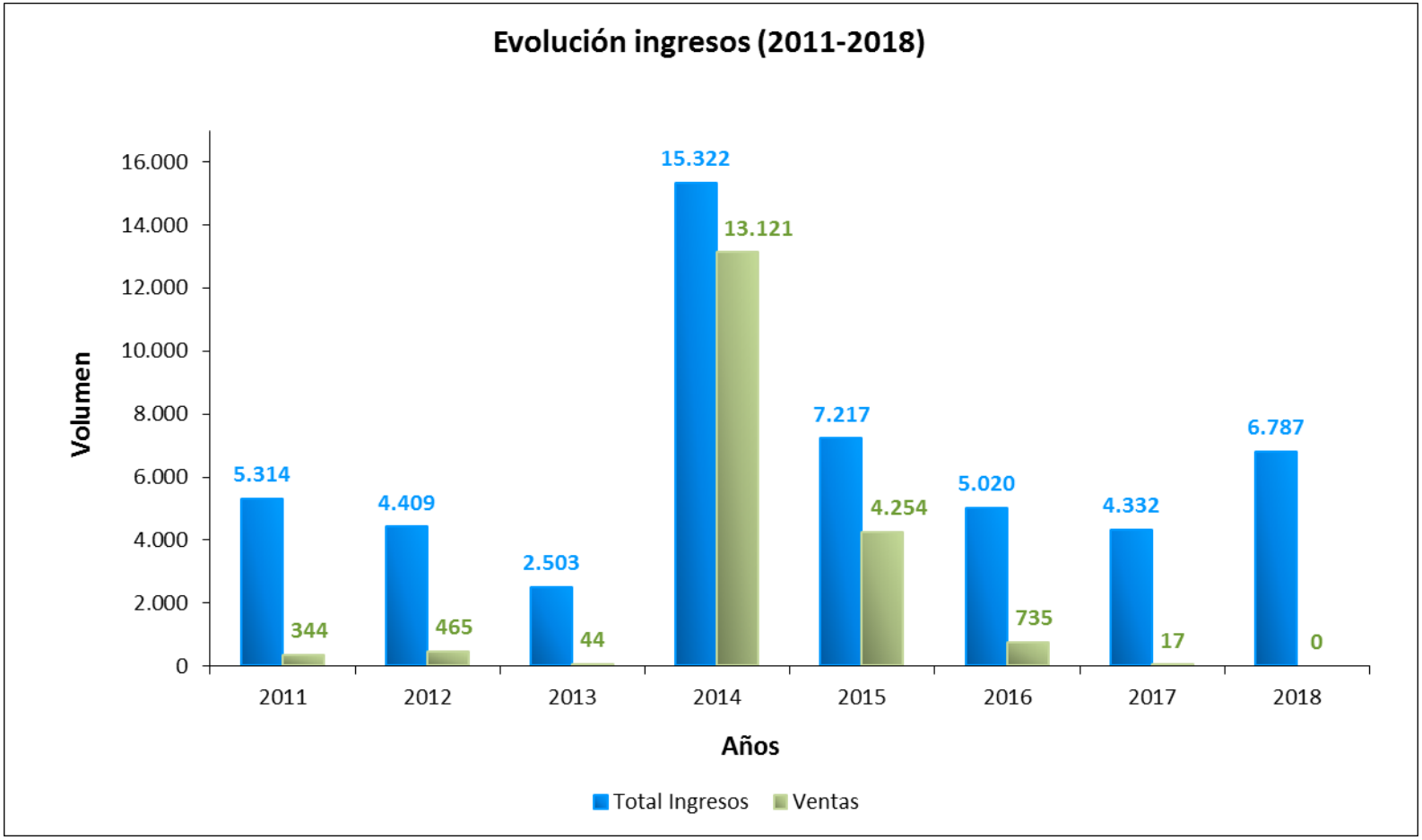
Nota: *estructura basada en valores absolutos.*

Evolución del Balance



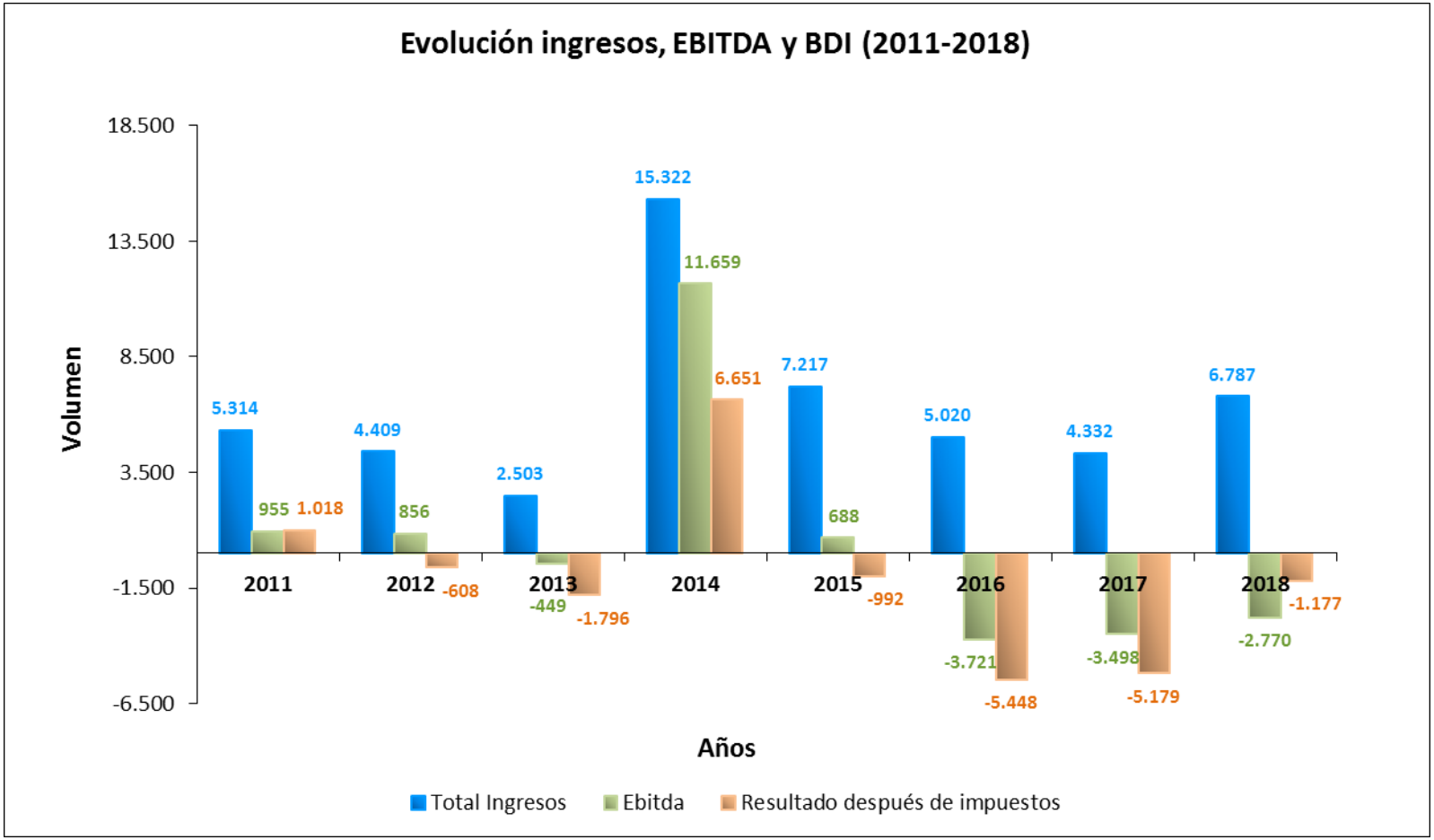
Nota: *estructura basada en valores absolutos.*

Evolución de los ingresos



Nota: *Información expresada en Miles de Euros.*

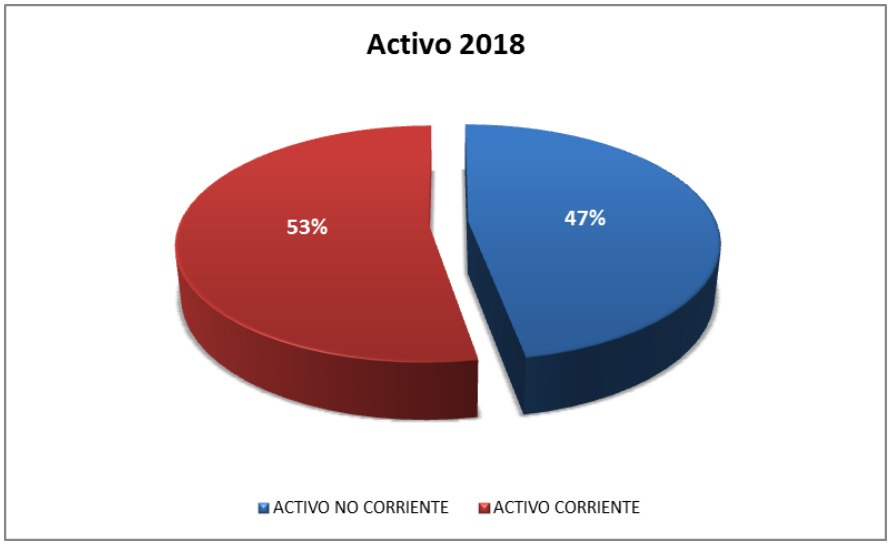
Evolución Ingresos, EBITDA y BDI

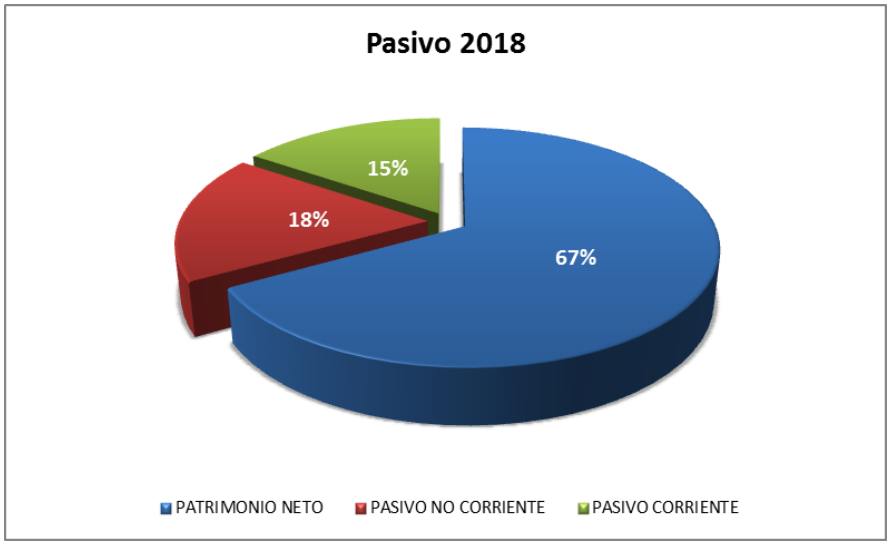


Nota: *Información expresada en Miles de Euros.*

Balance de situación

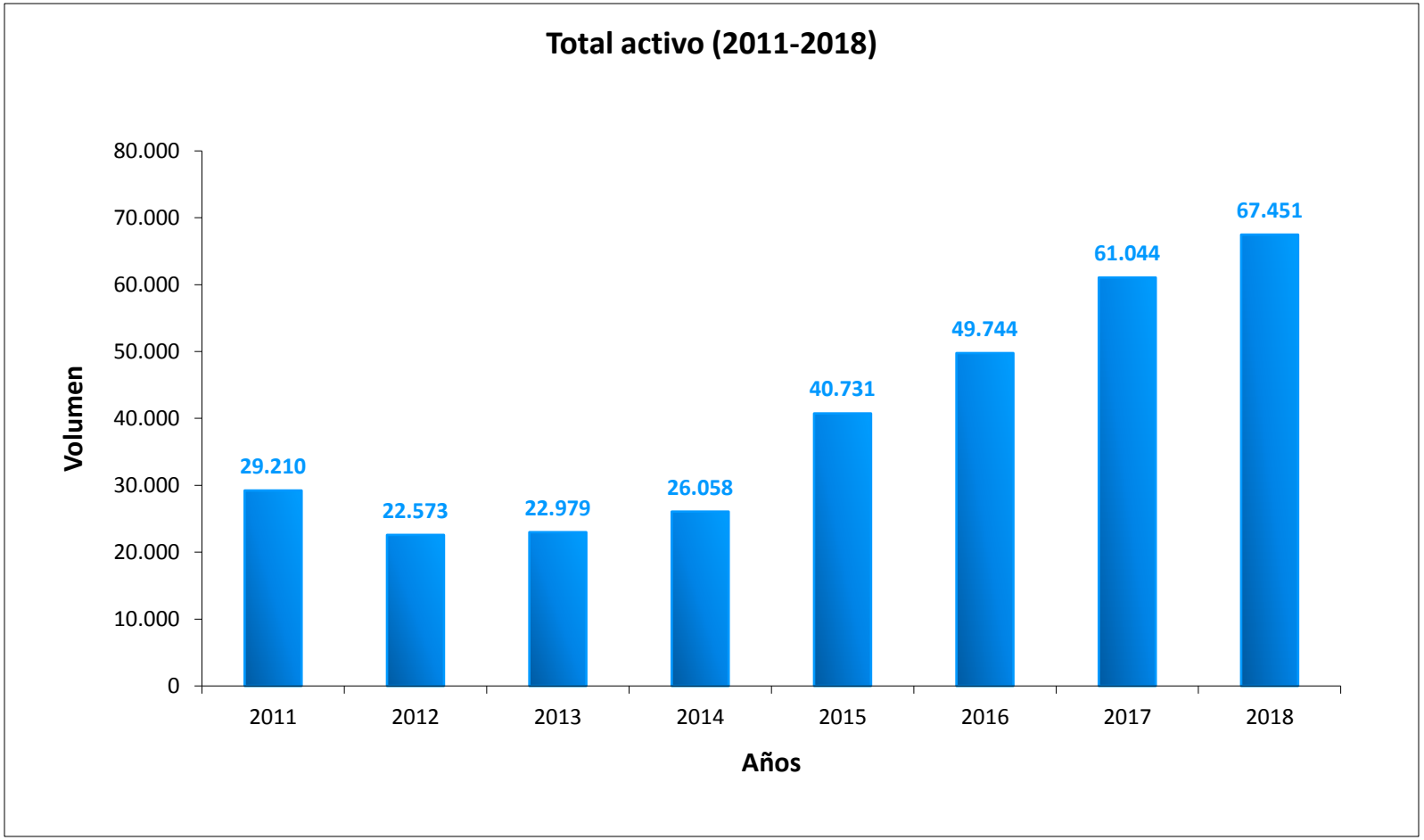
BALANCE	2018		2017	
ACTIVO NO CORRIENTE	31.786.233	47%	24.913.645	41%
ACTIVO CORRIENTE	35.664.379	53%	36.130.092	59%
PATRIMONIO NETO	45.125.191	67%	34.432.020	56%
PASIVO NO CORRIENTE	11.884.298	18%	17.915.474	29%
PASIVO CORRIENTE	10.441.123	15%	8.696.243	14%





Nota: *Información expresada en Euros.*

Total activo



Nota: *Información expresada en Miles de Euros.*

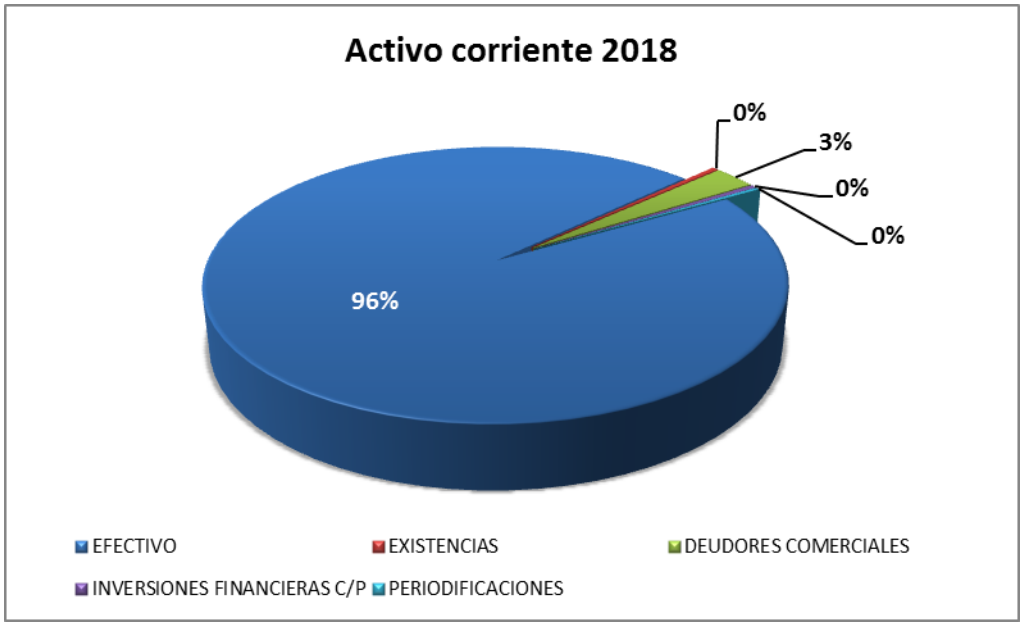
Composición del activo

ACTIVO NO CORRIENTE	2018		2017	
INMOVILIZADO INTANGIBLE	29.329.873	92%	22.457.756	90%
INMOVILIZADO MATERIAL	664.909	2%	638.279	3%
INVERSIONES FINANCIERAS	66.915	0%	66.748	0%
ACTIVOS POR IMPUESTOS	1.724.536	5%	1.750.862	7%

Nota: *Información expresada en Euros.*

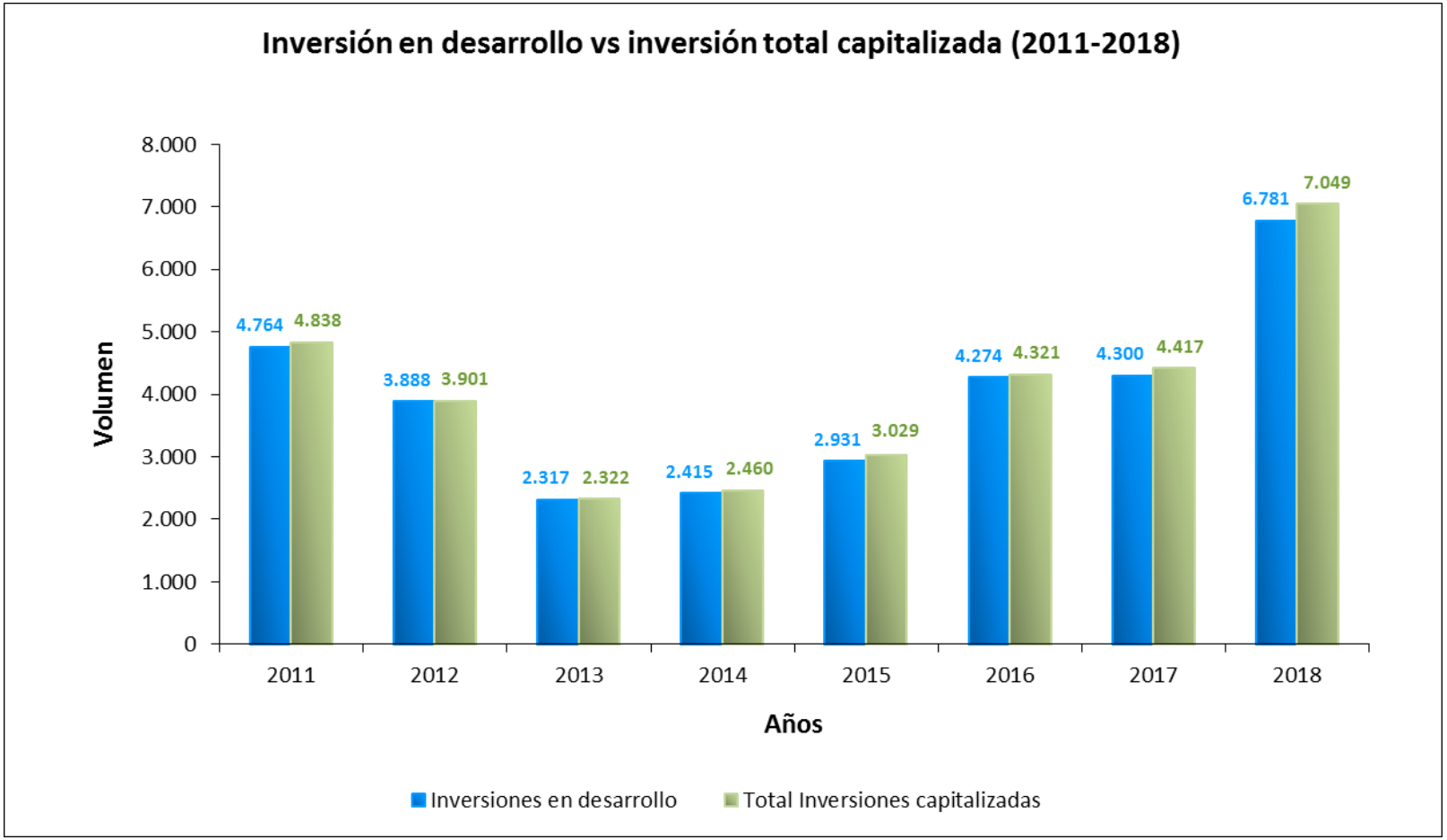
Composición del activo

ACTIVO CORRIENTE	2018		2017	
EXISTENCIAS	134.501	0%	7.276	0%
DEUDORES COMERCIALES	971.367	3%	856.696	2%
INVERSIONES FINANCIERAS C/P	141.556	0%	213.183	1%
PERIODIFICACIONES	97.339	0%	102.604	0%
EFECTIVO	34.319.615	96%	34.950.334	97%



Nota: *Información expresada en Euros.*

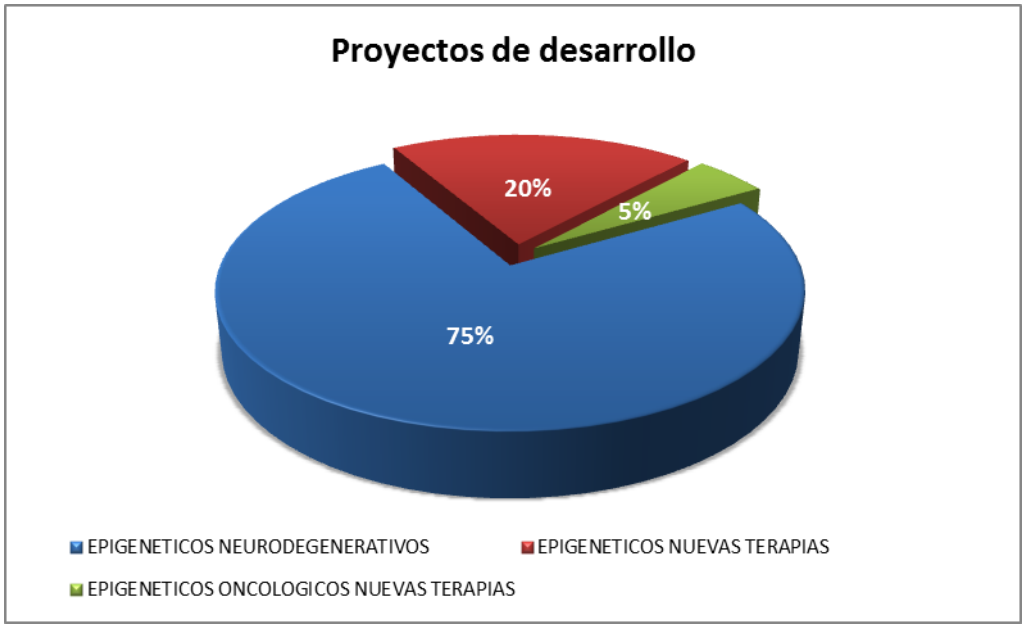
Inversión en desarrollo vs Inversión total capitalizada



Nota: *Información expresada en Miles de Euros.*

Proyectos en desarrollo

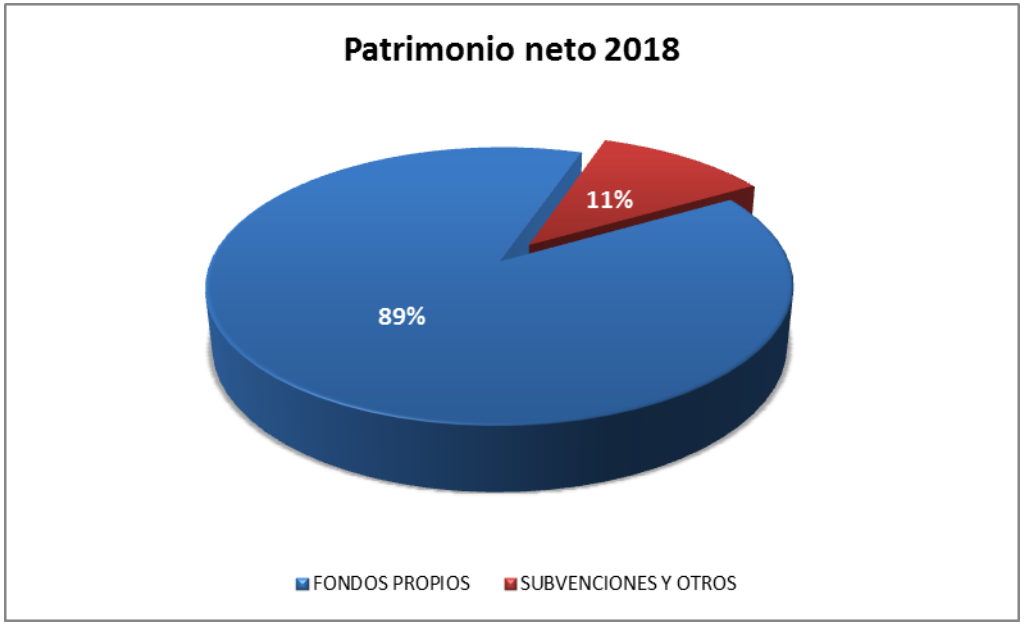
PROYECTOS DESARROLLO	Acumulado 2017	Variación 2018	Acumulado 2018
EPIGENETICOS ONCOLOGICOS NUEVAS TERAPIAS	169.351	1.255.206	1.424.556
EPIGENETICOS NEURODEGENERATIVOS	16.356.118	5.523.419	21.879.537
EPIGENETICOS NUEVAS TERAPIAS	5.903.735	2.191	5.905.925
TOTAL	**22.429.203**	**6.780.816**	**29.210.019**



Nota: *Información expresada en Euros.*

Composición del patrimonio neto

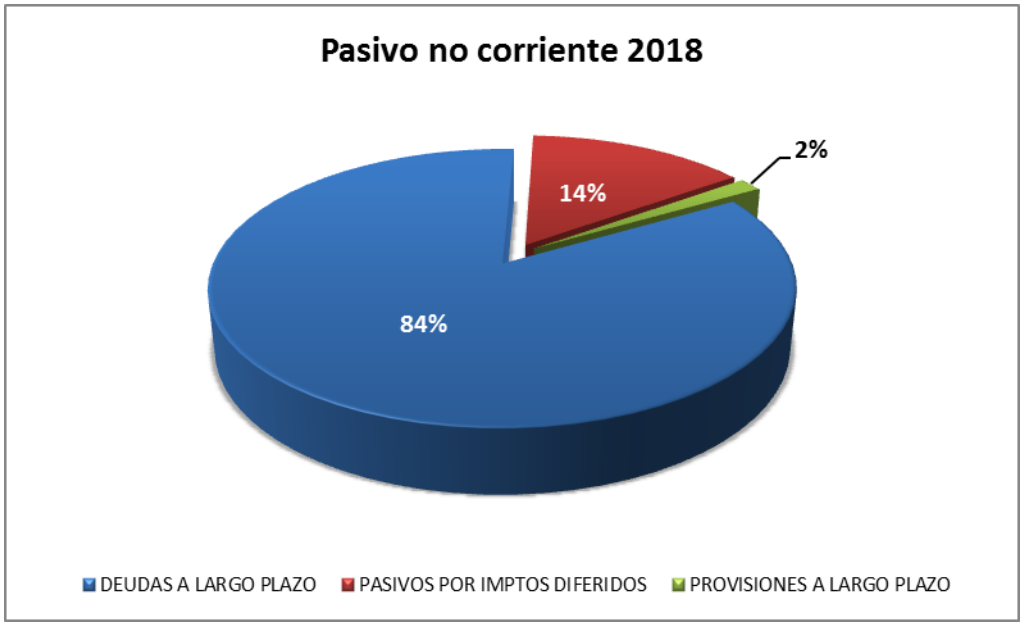
PATRIMONIO NETO	2018		2017	
FONDOS PROPIOS	39.951.582	89%	29.179.435	85%
SUBVENCIONES Y OTROS	5.173.608	11%	5.252.585	15%



Nota: *Información expresada en Euros.*

Composición del pasivo

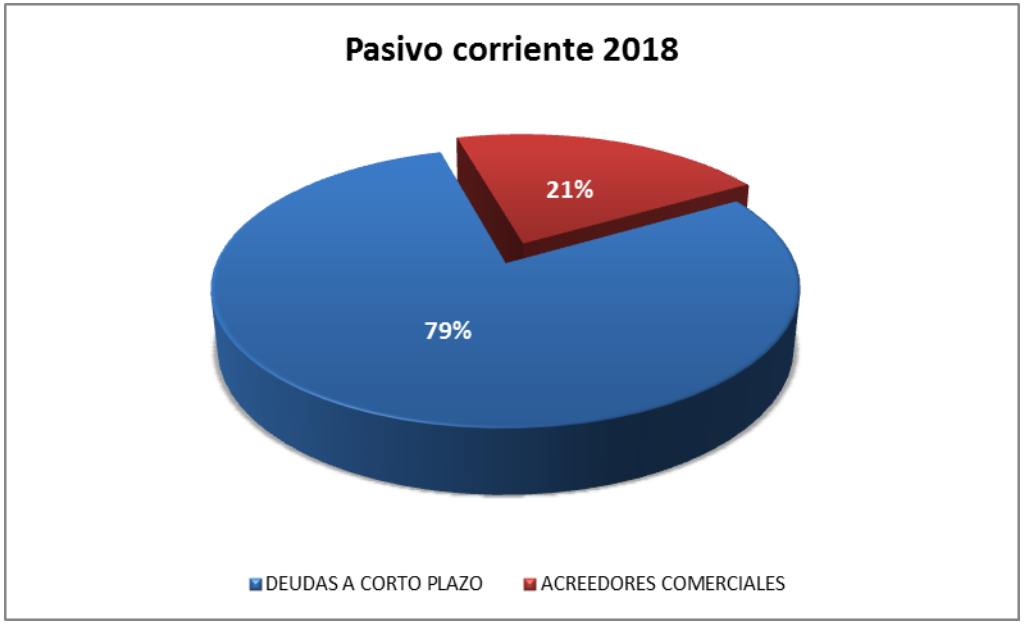
PASIVO NO CORRIENTE	2018		2017	
DEUDAS A LARGO PLAZO	9.977.259	84%	16.041.579	89%
PASIVOS POR IMPTOS DIFERIDOS	1.724.536	15%	1.750.862	10%
PROVISIONES A LARGO PLAZO	182.503	1%	123.033	1%



Nota: *Información expresada en Euros.*

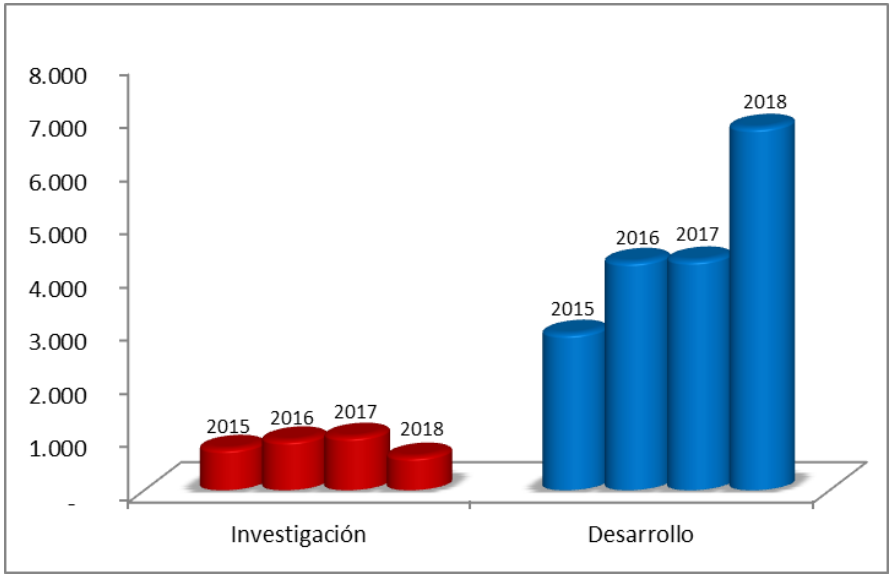
Composición del pasivo

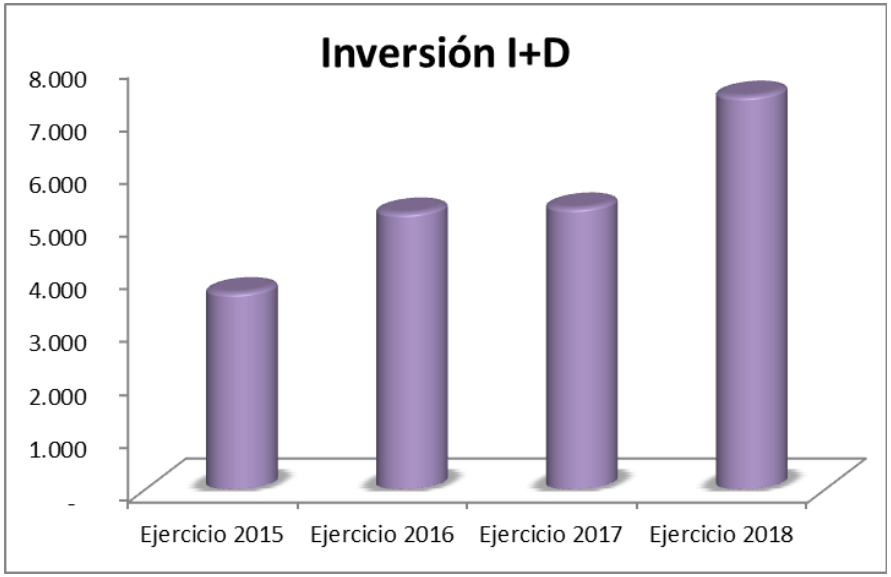
PASIVO CORRIENTE	2018		2017	
DEUDAS A CORTO PLAZO	8.249.410	79%	7.353.619	85%
ACREEDORES COMERCIALES	2.191.713	21%	1.342.624	15%



Nota: *Información expresada en Euros.*

Desarrollo vs Investigación

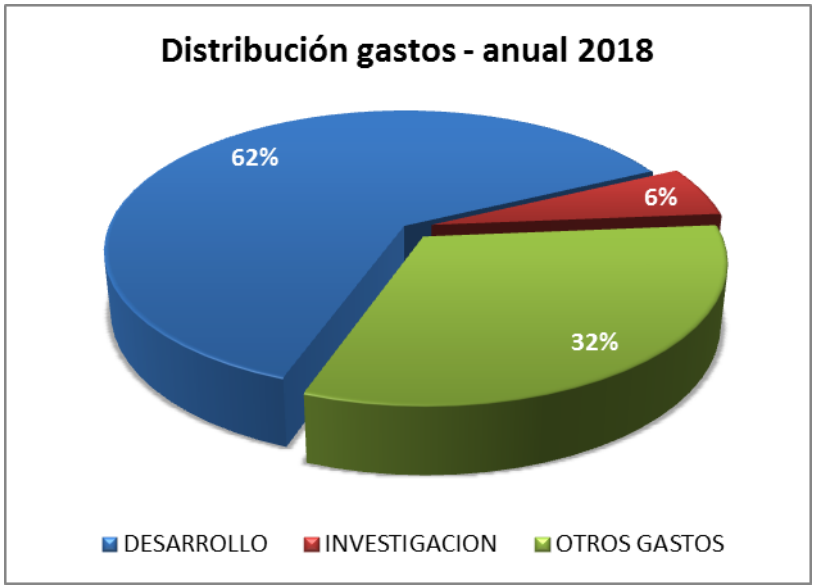


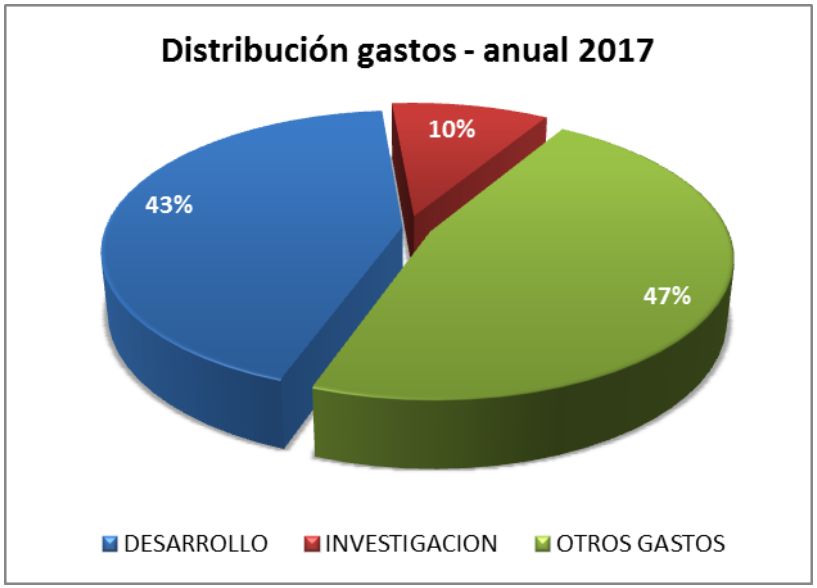


	Investigación	Desarrollo	Inversión I+D
Ejercicio 2015	778	2.931	**3.709**
Ejercicio 2016	936	4.274	**5.210**
Ejercicio 2017	1.005	4.300	**5.305**
Ejercicio 2018	633	6.781	**7.414**

Nota: *Información expresada en Miles de Euros.*

Desarrollo vs Investigación / Otros Gastos



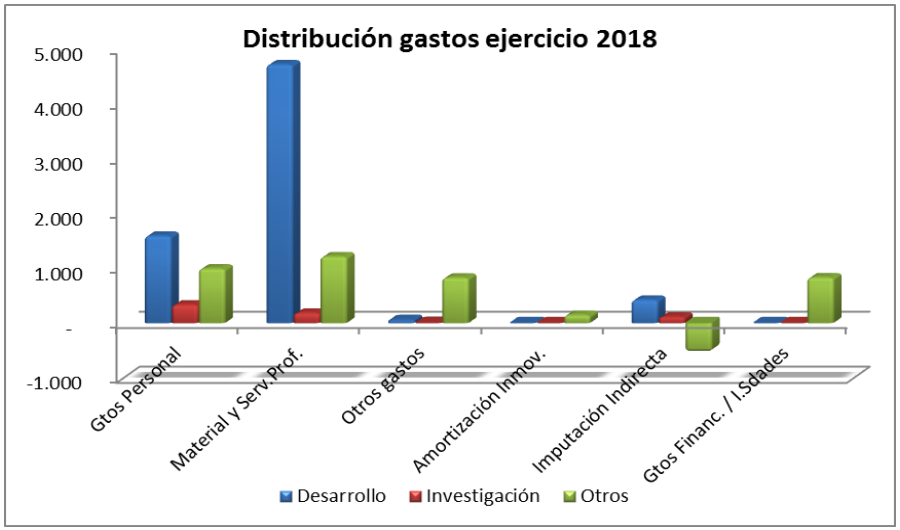


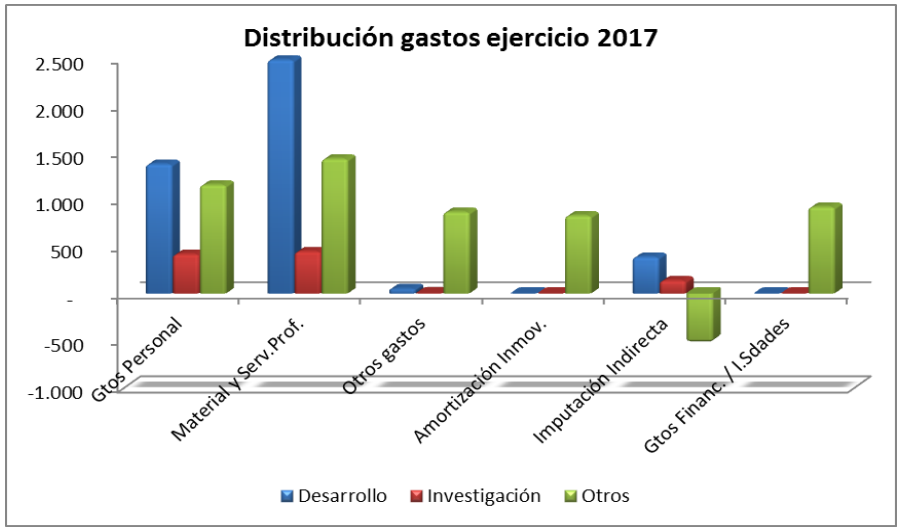
GASTOS EN INVESTIGACIÓN	633
GASTOS EN DESARROLLO	6.781
TOTAL GASTO I+D ANUAL 2018	7.414
OTROS GASTOS	3.470
TOTAL GASTO ANUAL 2018	10.883

GASTOS EN INVESTIGACIÓN	1.005
GASTOS EN DESARROLLO	4.300
TOTAL GASTO I+D ANUAL 2017	5.305
OTROS GASTOS	4.674
TOTAL GASTO ANUAL 2017	9.979

Nota: *Información expresada en Miles de Euros.*

Desarrollo vs Investigación / Otros Gastos





EJERCICIO 2018

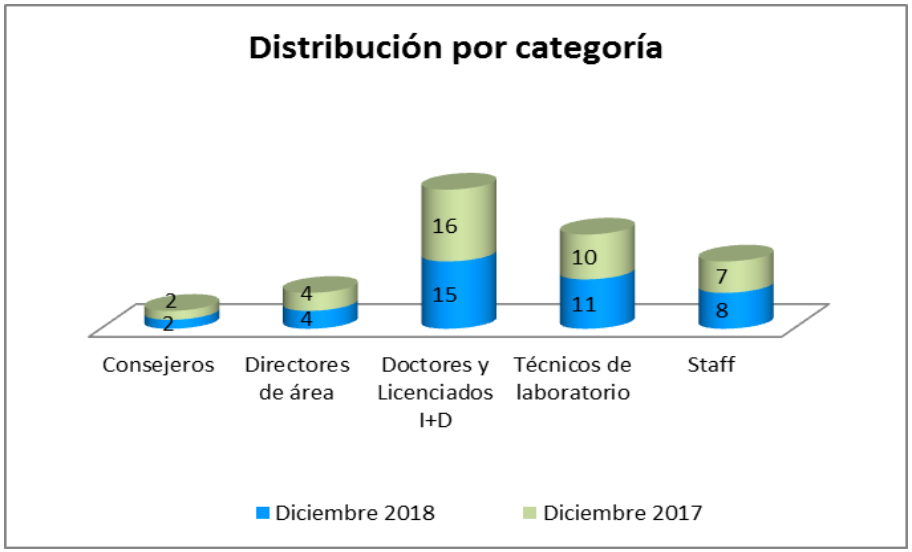
Imputación Directa	Desarrollo	Investigación	Otros
Gtos Personal	1.588	334	990
Material y Serv.Prof.	4.713	184	1.212
Otros gastos	57	3	825
Amortización Inmov.	-	-	146
Total Imputación Directa	**6.358**	**522**	**3.174**
Imputación Indirecta	423	111	- 534
Total Gastos Explotación	**6.781**	**633**	**2.640**
Gtos Financ. / I.Sdades	-	-	830
Total Gastos Periodo	**6.781**	**633**	**3.470**

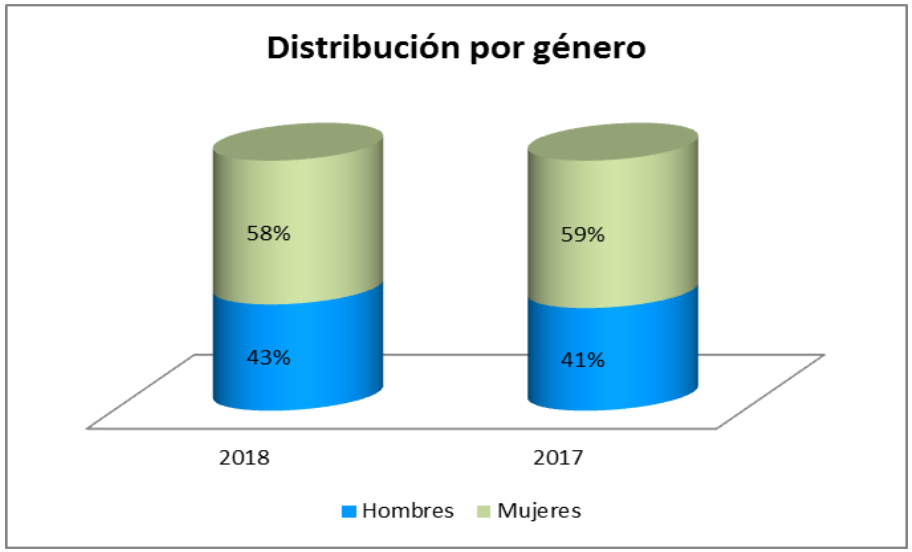
EJERCICIO 2017

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**

Nota: *Información expresada en Miles de Euros.*

Personal





	Diciembre 2018	Diciembre 2017
Consejeros	2	2
Directores de área	4	4
Doctores y Licenciados I+D	15	16
Técnicos de laboratorio	11	10
Staff	8	7
TOTAL	**40**	**39**

	2018	2017
INTENSIDAD PERSONAL	**29**	**29**
INVESTIGADOR	**75%**	**75%**

Informe de auditoría de las cuentas anuales del ejercicio 2018

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 de situación a 31 de diciembre de 2018, 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 2018, 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 2.a 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 periodo 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.

Capitalización de gastos de desarrollo	
Descripción	**Procedimientos aplicados en la auditoría**
La Sociedad dedica la práctica totalidad de sus recursos a ejecutar proyectos de investigación y desarrollo, utilizando tanto recursos internos como subcontratando a terceros parte de las actividades. Tal y como se describe en la Nota 4.a de la memoria adjunta, la Sociedad mantiene el criterio de capitalizar los gastos de desarrollo que cumplen con los requisitos establecidos en la normativa contable en vigor, lo que requiere, en algunos casos, de la aplicación de juicios y estimaciones significativos, especialmente en la evaluación de los costes que deben ser capitalizados, así como en la evaluación de la rentabilidad técnica, económica y comercial de los proyectos en curso. Dada la relevancia del importe capitalizado en el ejercicio anual finalizado el 31 de diciembre de 2018 en concepto de desarrollo, que asciende a 6,8 millones de euros, y el elevado grado de juicio requerido en la realización de las estimaciones anteriormente indicadas, hemos considerado que la situación descrita constituye una cuestión clave de nuestra auditoría.	Nuestros procedimientos de auditoría han incluido la revisión del diseño e implementación de los controles relevantes que mitigan los riesgos asociados al proceso de activación de estos costes, así como la realización de pruebas de verificación de que los citados controles operan eficazmente. Adicionalmente, hemos comprobado que los diferentes proyectos reconocidos en el balance de situación estuvieran específicamente individualizados, sus costes claramente establecidos y calculados de conformidad con el método de imputación de costes directos e indirectos implantado por la Sociedad. En este sentido, hemos obtenido un adecuado entendimiento de dicho método y hemos evaluado la razonabilidad de los criterios aplicados para distinguir entre costes directos imputables a proyectos de investigación, costes directos imputables a proyectos de desarrollo y costes no imputables a proyectos, así como la razonabilidad de los criterios de imputación de costes indirectos. También hemos verificado, en base selectiva, que los importes activados cumplen los requisitos para que puedan ser capitalizados y hemos obtenido y revisado el análisis realizado por la Sociedad sobre la existencia de motivos fundados de éxito técnico y de rentabilidad económico-comercial, así como de la existencia de fondos suficientes para poder finalizar los proyectos. Por último, hemos evaluado que los desgloses de información incluidos en las Notas 4.a, 6 y 15.e de las notas explicativas adjuntas en relación con esta cuestión resultan adecuados a los requeridos por la normativa aplicable.

Informe de auditoría de las cuentas anuales del ejercicio 2018

Otras cuestiones

Las cuentas anuales de la sociedad Oryzon Genomics, S.A. correspondientes al ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2017 fueron auditadas por otro auditor que expresó una opinión favorable sobre dichas cuentas anuales el 19 de febrero de 2018.

Otra información: Informe de gestión

La otra información comprende exclusivamente el informe de gestión del ejercicio 2018, 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 2018 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 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 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.

En el Anexo I de este informe de auditoría se incluye una descripción más detallada de nuestras responsabilidades en relación con la auditoría de las cuentas anuales. Esta descripción que se encuentra en las páginas 5 y 6 de este documento, es parte integrante de nuestro informe de auditoría.

Informe sobre otros requerimientos legales y reglamentarios

Informe adicional para la comisión de auditoría

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 15 de febrero de 2019.

Periodo de contratación

La Junta General de Accionistas celebrada el 4 de abril de 2018 nos nombró como auditores por un período de 3 años, contados a partir del ejercicio finalizado el 31 de diciembre de 2018.

DELOITTE, S.L.
Inscrita en el R.O.A.C. nº S0692

Javier Pont Rey
Inscrito en el R.O.A.C. Nº 20163

15 de febrero de 2019

Col·legi de Censors Jurats de Comptes de Catalunya

DELOITTE, S.L.

2019 Núm. 20/19/01035
96,00 EUR
IMPORT COL·LEGIAL:
Informe d'auditoria de comptes subjecte a la normativa d'auditoria de comptes espanyola o internacional

Anexo I de nuestro informe de auditoría

Adicionalmente a lo incluido en nuestro informe de auditoría, en este Anexo incluimos nuestras responsabilidades respecto a la auditoría de las cuentas anuales.

Responsabilidades del auditor en relación con la auditoría de 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:

- 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 periodo 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.

Balance de situación del ejercicio 2018

ACTIVO	Nota	31.12.2018	31.12.2017
ACTIVO NO CORRIENTE		**31.786.233**	**24.913.645**
Inmovilizado intangible	**6**	**29.329.873**	**22.457.756**
Desarrollo		29.210.019	22.429.203
Aplicaciones informáticas		36.242	28.553
Otro inmovilizado intangible		83.613	
Inmovilizado material	**5**	**664.909**	**638.279**
Instalaciones técnicas y otro inmovilizado material		664.909	638.279
Inversiones financieras a largo plazo	**8**	**66.915**	**66.748**
Instrumentos de patrimonio		40.800	41.000
Otros activos financieros		26.115	25.748
Activos por impuesto diferido	**14**	**1.724.536**	**1.750.862**
ACTIVO CORRIENTE		**35.664.379**	**36.130.092**
Existencias		**134.501**	**7.276**
Comerciales		134.501	7.276
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	**9**	**971.367**	**856.696**
Deudores varios		87.140	306.251
Personal		450	900
Activos por impuesto corriente	**14**	-	2.859
Otros créditos con las Administraciones Públicas	**14**	883.778	546.686
Inversiones financieras a corto plazo	**8**	**141.556**	**213.183**
Créditos a empresas		-	71.627
Otros activos financieros		141.556	141.556
Periodificaciones a corto plazo		**97.339**	**102.604**
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes		**34.319.615**	**34.950.334**
Tesorería		34.319.615	34.950.334
TOTAL ACTIVO		**67.450.612**	**61.043.737**

Nota: *Información expresada en Euros.*

Balance de situación del ejercicio 2018

PATRIMONIO NETO Y PASIVO	Nota	31.12.2018	31.12.2017
PATRIMONIO NETO		**45.125.191**	**34.432.020**
Fondos propios	**10**	**39.951.582**	**29.179.435**
Capital		**1.956.161**	**1.708.070**
Capital suscrito	**10a**	1.956.161	1.708.070
Prima de emisión		**60.512.230**	**47.760.319**
Reservas		**(5.060.021)**	**(4.009.184)**
Legal y estatutarias	**10b**	47.182	47.182
Otras reservas		(5.107.203)	(4.056.366)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	**10d**	**(1.539.745)**	**(1.539.745)**
Resultados de ejercicios anteriores		**(14.740.025)**	**(9.542.866)**
(Resultados negativos de ejercicios anteriores)		(14.740.025)	(9.542.866)
Resultado del ejercicio	**3**	(1.177.018)	**(5.197.159)**
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	**19**	**5.173.608**	**5.252.585**
PASIVO NO CORRIENTE		**11.884.298**	**17.915.474**
Provisiones a largo plazo		**182.503**	**123.033**
Obligaciones por prestaciones a largo plazo al personal		182.503	123.033
Deudas a largo plazo	**11**	**9.977.259**	**16.041.579**
Deuda con entidades de crédito		7.395.677	13.107.596
Otros pasivos financieros		2.581.582	2.933.984
Pasivos por impuesto diferido	**14**	**1.724.536**	**1.750.862**
PASIVO CORRIENTE		**10.441.123**	**8.696.243**
Deudas a corto plazo	**11**	**8.249.410**	**7.353.619**
Deuda con entidades de crédito		7.431.227	6.385.271
Otros pasivos financieros		818.183	968.348
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	**12**	**2.191.713**	**1.342.624**
Proveedores		1.606.865	820.250
Personal (remuneraciones pendientes de pago)		331.366	278.203
Otras deudas con las Administraciones Públicas	**14**	253.482	244.171
Periodificaciones a corto plazo		**-**	**-**
TOTAL PATRIMONIO NETO Y PASIVO		**67.450.612**	**61.043.737**

Nota: *Información expresada en Euros.*

Cuenta de pérdidas y ganancias del ejercicio 2018

	Nota	31.12.2018	31.12.2017
OPERACIONES CONTINUADAS			
Importe neto de la cifra de negocios:	**15a**	**-**	**16.764**
Prestaciones de servicios		-	16.764
Trabajos realizados por la empresa para su activo	**6**	**6.780.816**	**4.300.475**
Aprovisionamientos:	**15b**	**(292.665)**	**(271.987)**
Consumo de mercaderías		(292.665)	(271.987)
Otros ingresos de explotación:		**5.697**	**14.264**
Ingresos accesorios y otros de gestión corriente		-	2.783
Subvenciones de explotación incorporadas al resultado del ejercicio	**19**	5.697	11.481
Gastos de personal:	**15c**	**(2.912.867)**	**(2.949.277)**
Sueldos, salarios y asimilados		(2.465.988)	(2.528.083)
Cargas sociales		(446.879)	(421.193)
Otros gastos de explotación	**15d**	**(6.702.151)**	**(5.011.979)**
Servicios exteriores		(6.681.212)	(4.986.417)
Tributos		(20.358)	(25.562)
Otros gastos de gestión corriente		(581)	-
Amortización del inmovilizado	**5 y 6**	**(146.440)**	**(826.738)**
Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero y otras	**19**	**323.881**	**403.830**
Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado		**(3.766)**	**-**
Deterioros y pérdidas		-	-
Resultados por enajenaciones y otros		(3.766)	-
Otros resultados		**31.211**	**407**
RESULTADO DE EXPLOTACIÓN		**(2.916.284)**	**(4.324.240)**
Ingresos financieros:		**3.333**	**46.587**
De participaciones en instrumento de patrimonio			
De valores negociables y otros instrumentos financieros		3.333	
De empresas del grupo y asociadas			
De terceros		3.333	46.587
Gastos financieros:	**15g**	**(803.767)**	**(816.494)**
Por deudas con empresas del grupo y asociadas			
Por deudas con terceros		(803.767)	(816.494)
Diferencias de cambio	**15f**	**4.639**	**(158.054)**
Deterioro y resultado por enajenaciones de instrumentos financieros		**-**	**-**
RESULTADO FINANCIERO		**(795.795)**	**(927.961)**
RESULTADO ANTES DE IMPUESTOS		**(3.712.079)**	**(5.252.201)**
Impuestos sobre beneficios	**14**	2.535.061	55.042
RESULTADO DEL EJERCICIO PROCEDENTE DE OPERACIONES CONTINUADAS		**(1.177.018)**	(5.197.159)
Operaciones interrumpidas netas de impuestos			
RESULTADO DEL EJERCICIO		**(1.177.018)**	**(5.197.159)**

Nota: *Información expresada en Euros.*

Estado de cambios en el patrimonio neto del ejercicio 2018

A) ESTADO DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS

	Nota	31.12.2018	31.12.2017
Resultado de la cuenta de pérdidas y ganancias		(1.177.018)	(5.197.159)
Ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto			-
Por valoración de instrumentos financieros		-	-
Activos financieros disponibles para la venta		-	-
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	**19**	218.578	604.130
Efecto impositivo	**14**	(54.645)	(151.031)
Total ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto		**163.934**	**453.098**
Transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias			
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	**19**	(323.881)	(403.830)
Efecto impositivo	**14**	80.970	100.957
Total transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias		**(242.911)**	**(302.873)**
TOTAL DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS		**(1.255.995)**	**(5.046.934)**

B) ESTADO TOTAL DE CAMBIOS EN EL PATRIMONIO NETO

	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 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**	**22.728.780**
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(5.197.159)	-		150.225	**(5.046.934)**
Operaciones con socios o propietarios											
Aumentos de capital	**10**	284.679	17.934.730	(1.732.121)	-	-	-	-	**-**	**-**	**16.487.287**
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**	**47.760.320**	**(4.009.184)**	**(1.539.745)**	**(9.542.866)**	**(5.197.159)**	**-**	**-**	**5.252.585**	**34.432.021**
SALDO AJUSTADO, INICIO DEL EJERCICIO 2018		**1.708.070**	**47.760.320**	**(4.009.184)**	**(1.539.745)**	**(9.542.866)**	**(5.197.159)**	**-**	**-**	**5.252.585**	**34.432.021**
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(1.177.018)	-	-	(78.977)	**(1.255.995)**
Operaciones con socios o propietarios											
Aumentos de capital	**10**	248.092	12.751.910	(1.050.837)	-	-	-	-	**-**	**-**	**11.949.165**
Operaciones con acciones propias											
Otras variaciones del patrimonio neto	**3**	-	-	-	-	(5.197.159)	5.197.159				**-**
SALDO FINAL A 31/12/2018		**1.956.161**	**60.512.230**	**(5.060.021)**	**(1.539.745)**	**(14.740.025)**	**(1.177.018)**	**-**	**-**	**5.173.609**	**45.125.191**

Nota: *Información expresada en Euros.*

Estado de flujos de efectivo del ejercicio 2018

	Nota	31.12.2018	31.12.2017
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE EXPLOTACIÓN		**(666.090)**	**(4.707.895)**
Resultado del ejercicio antes de impuestos		**(3.712.079)**	**(5.252.201)**
Ajustes del resultado:		**622.119**	**1.204.695**
Amortización del inmovilizado (+)	**5 y 6**	146.440	826.738
Correcciones valorativas por deterioro (+/-)		-	-
Imputación de subvenciones (-)	**19**	(323.881)	(403.830)
Resultados por bajas y enajenaciones del inmovilizado (+/-)		3.766	-
Ingresos financieros (-)		(3.333)	(46.587)
Gastos financieros (+)		803.766	816.494
Diferencias de cambio (+/-)		(4.639)	-
Variación valor razonable en instrumentos financieros (+/-)		-	-
Otros ingresos y gastos (+/-)		-	11.880
Cambios en el capital corriente:		**290.776**	**(233.949)**
Existencias (+/-)		(127.226)	1.055
Deudores y otras cuentas a cobrar (+/-)		(114.671)	301.736
Otros activos corrientes (+/-)		5.265	116.716
Acreedores y otras cuentas a pagar (+/-)		849.089	(653.456)
Otros pasivos corrientes (+/-)		-	-
Otros activos y pasivos no corrientes (+/-)		(321.681)	-
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación:		**2.133.094**	**(426.440)**
Pagos de intereses (-)		(434.485)	(473.026)
Cobros de intereses (+)		2.646	46.586
Cobros (pagos) por impuesto sobre beneficios (-/+)		2.564.933	-

Nota: *Información expresada en Euros.*

Estado de flujos de efectivo del ejercicio 2018

	Nota	31.12.2018	31.12.2017
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE INVERSIÓN		**(6.977.494)**	**642.941**
Pagos por inversiones (-):		**(7.048.953)**	**(4.457.059)**
Empresas del grupo y asociadas			-
Inmovilizado intangible	**6**	(6.879.320)	(4.311.489)
Inmovilizado material	**5**	(169.633)	(105.015)
Otros activos financieros	**8**		(40.555)
Cobros por desinversiones (+):		**71.459**	**5.100.000**
Otros activos financieros		71.459	5.100.000
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE FINANCIACIÓN		**7.012.865**	**16.987.096**
Cobros y pagos por instrumentos de patrimonio:		**11.949.165**	**16.887.299**
Emisión de instrumentos de patrimonio (+)		11.949.165	18.219.408
Amortización de instrumentos de patrimonio (-)			
Adquisición de instrumentos de patrimonio propio (-)	**10**	-	(3.084.400)
Enajenación de instrumentos de patrimonio (+)	**10**	-	1.323.514
Subvenciones, donaciones y legados recibidos (+)		-	428.778
Cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero:		**(4.936.300)**	**99.797**
Emisión:		1.921.846	5.631.620
Deudas con entidades de crédito (+)		1.750.000	5.351.901
Otras deudas (+)		171.846	279.719
Devolución y amortización de:		(6.858.146)	(5.531.823)
Deudas con entidades de crédito (-)		(6.415.962)	(5.531.823)
Otras deudas (-)		(442.184)	-
EFECTO DE LAS VARIACIONES DE LOS TIPOS DE CAMBIO			
AUMENTO/DISMINUCIÓN NETA DEL EFECTIVO O EQUIVALENTES		**(630.719)**	**12.922.142**
Efectivo o equivalentes al comienzo del ejercicio		34.950.334	22.028.192
Efectivo o equivalentes al final del ejercicio		34.319.615	34.950.334

Nota: *Información expresada en Euros.*

Aplicación del resultado del ejercicio 2018

Resultado de ejercicio 2018: - 1.177.018 euros

Propuesta de Aplicación

A resultados negativos de ejercicios anteriores: - 1.177.018 euros

ORYZON
A GLOBAL LEADER
IN EPIGENETICS

CARLOS BUESA
CEO & Presidente
cbuesa@oryzon.com

ENRIC RELLO
CFO & COO
erello@oryzon.com