



**ORYZON**

Pioneering Personalized Medicine in  
**EPIGENETICS**

**JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS**

**MADX: ORY**

**2 de Septiembre de 2020**

## 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

---

**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. 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.

**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.

# Covid-19 Factores de Riesgo / Risk Factors

*In addition to the existing registration document (documento de registro) filed with the Spanish National Securities Market Commission (Comisión Nacional del Mercado de Valores) (the "CNMV") on 23 July 2019, please see an additional risk factor below*

## **Riesgo relacionado con la emergencia de salud pública o pandemia**

Una cepa del coronavirus SARS-CoV-2, que causa la enfermedad conocida como COVID-19, originada en China, se ha extendido progresivamente a otros países del mundo desde finales de 2019. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró COVID-19 una pandemia mundial. Dada la rápida propagación del coronavirus a nivel mundial, muchos estados están tomando decisiones sin precedentes, como cerrar sus fronteras a los viajeros internacionales y restringir el movimiento de sus ciudadanos para contener la pandemia.

Los riesgos relacionados con emergencias de salud pública o pandemias han revelado un riesgo potencial para los ensayos clínicos de ORYZON. En este sentido, ORYZON cuenta actualmente con dos fármacos en fase clínica, VAFIDEMSTAT e IADADEMSTAT, en los que se están realizando varios ensayos clínicos.

La protección de la salud de los pacientes que participan en los ensayos clínicos, de sus familias y del personal sanitario involucrado, puede resultar en la pérdida de datos relacionados con las visitas y / o la no realización de evaluaciones.

Asimismo, en caso de emergencias sanitarias o pandemias, pueden producirse situaciones de confinamiento de la población en determinadas áreas geográficas, provocando retrasos, cancelaciones y terminación anticipada de los ensayos clínicos.

Además, el impacto, los efectos y la duración de los efectos de las emergencias de salud o pandemias son altamente inciertos y podrían afectar los mercados financieros, limitando la capacidad de financiamiento de la Compañía y afectando adversamente el patrimonio, la posición financiera y los resultados de ORYZON.

El impacto del riesgo relacionado con la materialización de emergencias sanitarias o pandemias podría aumentar la probabilidad de no celebrar contratos de licencia y, en consecuencia, reducir los ingresos que podrían generar, como lo ilustra el riesgo de pérdida asociado a la falta de suscripción de contratos de licencia.

## **Risk Related to Public Health Emergency or Pandemic**

A strain of SARS-CoV-2 coronavirus, which causes the disease known as COVID-19, originated in China, has progressively spread to other countries around the world since the end of 2019. In March 2020 the World Health Organization declared COVID-19 a global pandemic.

Given the fast spread of the coronavirus globally, many states are taking unprecedented decisions such as closing their borders to international travelers and placing restrictions on the movement of their citizens in order to contain the pandemic.

Risks related to public health emergencies or pandemics have revealed a potential risk to ORYZON clinical trials. In this sense, ORYZON currently has two drugs in clinical phases, VAFIDEMSTAT and IADADEMSTAT, in which several clinical trials are being conducted.

The protection of the patients' health participating in clinical trials, their families and the health personnel involved, may result in a loss of data relating to visits and/or evaluations not being carried out.

Likewise, in the event of health emergencies or pandemics, situations of confinement of the population may occur in certain geographical areas, leading to delays, cancellations and early termination of clinical trials.

In addition, the impact, effects and duration of the effects of health emergencies or pandemics are highly uncertain and could affect the financial markets, limiting the Company's financing capacity and adversely affecting the equity, financial position and results of ORYZON.

The impact of the risk related to health emergencies or pandemics materializing could increase the probability of failure to enter into license agreements and, consequently, reduce the income those could generate, as illustrated by the risk of loss associated with failure to enter into license agreements.



**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
- ✓ Una empresa biofarmacéutica en fase clínica que desarrolla terapias innovadoras en el campo de la epigenética. Con dos moléculas en Fase II que ya han mostrado datos positivos en humanos
- ✓ Amplia cartera de patentes con tecnología totalmente desarrollada internamente

- ✓ La compañía ha obtenido de forma recurrente la confianza de los mercados levantando 90 millones de € en diversas rondas nacionales e internacionales lideradas por prestigiosos bancos de inversión norteamericanos y con inversores de primera línea en los EE. UU., Israel y Europa y +25 millones de € en financiación bancaria.
- ✓ El Capital Social esta compuesto de 53,1 millones de acciones ordinarias y se encuentra completamente diluido
- ✓ Una de las acciones más líquidas del mercado español dentro del segmento de pequeños valores: 56 millones títulos negociados en 1H2020 (450.000 títulos negociados/día)



ORYZON GENOMICS SA  
BALANCE SHEET DATA (AUDITED)<sup>2</sup>  
(Amounts in thousands US \$)

	June 30th, 2020	June 30th, 2019
Cash and cash equivalents	54.782	27.868
Marquetable securities	159	669
<b>Total Assets</b>	<b>112.122</b>	<b>73.125</b>
Deferred revenue	0	0
<b>Total Stochholders' equity</b>	<b>86.995</b>	<b>50.888</b>

<sup>2</sup> Spanish GAAP / Exchange Euro/Dollar (1.1198 for 2020 and 1.1380 in 2019)

1. [https://www.bolsamadrid.es/docs/SBolsas/InformesSB/FS-SmallCap\\_ESP.pdf](https://www.bolsamadrid.es/docs/SBolsas/InformesSB/FS-SmallCap_ESP.pdf)
2. <https://www.oryzon.com/en/news-events/news/oryzon-first-half-ended-june-30-2020-results-and-corporate-update>
3. <https://finance.yahoo.com/quote/ORY.MC?p=ORY.MC> (as per 19.05.2020)
4. <http://www.infobolsa.es/cotizacion/oryzon?noAds=1> (as per 19.05.2020)

# ORYZON: el campeón español en Epigenética

✓ Con tres programas en LSD1 y uno en HDAC-6 y múltiples oportunidades terapéuticas

✓ En CNS → Fase IIA

✓ En Oncología → Fase IIA

✓ Opciones a aprobaciones aceleradas en ciertas indicaciones

✓ Ciencia de primer nivel mundial

INDICATION	STUDY*	RESEARCH	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE IIA	PHASE IIB	PHASE III	Next milestone
<b>VAFIDEMSTAT (ORY-2001) - CNS optimized LSD1 inhibitor <sup>(*)</sup></b>								
Aggression in BPD	REIMAGINE / PORTICO					BPD: PORTICO		Phase IIB to start 4Q20/1Q21
Aggression in ADHD	REIMAGINE / ENTRANCE							
Aggression in ASD	REIMAGINE / COLONNADE					Phelan McDermid SETD1A-9CZ	★ ★	Precision medicine Phase II trials to start 1Q21
Aggression in AD	REIMAGINE-AD / GATEWAY					Agit-Agress in AD		
Alzheimer's disease (Mild Moderate)	ETHERAL monotherapy							
Multiple Sclerosis (RR & SP)	SATEEN monotherapy							
<b>IADADEMSTAT (ORY-1001) - selective LSD1 inhibitor</b>								
AML (Elderly Unfit)	ALICE Combo Aza					ALICE-2	★	Phase IIB to start 1H21
SCLC (First Line Relapsed)	CLEPSIDRA Combo Platinum/Etoposide					IDEAL		Phase IIB Combo with anti-PD1 to start 1H21
<b>ORY-3001 - selective LSD1 inhibitor</b>								
Non Oncological	Predinical finished							
<b>OTHER PROGRAMS</b>								
HDAC6/Other undisclosed							★	Potential options to accelerated approval path

(\*) A new Phase III in COVID-19 has been initiated recently. Trial name: ESCAPE

\* IN RED, NEW PHASE IIB STUDIES UNDER INITIATION, PREPARATION OR EVALUATION





**ORYZON**

**VAFIDEMSTAT un compuesto en desarrollo clínico de Fase II con  
una amplia capacidad de desarrollo en neurología**



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

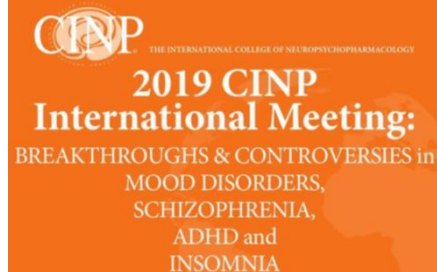
## 2019-20 Un periodo decisivo en el desarrollo de vafidemstat

- ✓ Una pequeña molécula que inhibe selectivamente LSD1 con elevada actividad neurológica, con excelente farmacología y alta biodisponibilidad oral
- ✓ Publicada en una revista internacional de prestigio la caracterización química y biológica
- ✓ Buena seguridad en humanos en ensayos de Fase I + II con hasta 250 participantes hasta el momento
- ✓ Farmacológicamente activa en humanos

Datos clínicos positivos en enfermos psiquiátricos



3-5 October 2019 Athens, Greece



PLOS ONE

OPEN ACCESS PEER REVIEWED  
RESEARCH ARTICLE

### Modulation of KDM1A with vafidemstat rescues memory deficit and behavioral alterations

Tamara Maes, Cristina Mascaró, David Rottlant, Michele Matteo Pio Lufino, Angeli Estiarte, Nathalie Guibourt, Fernando Cavalari, Christian Grifan-Ferré, Mercè Pallàs, Roser Nadal, Antonio Armario, Isidro Ferrer, Alberto Ortega, Carlos Buesa Arjol [view all]

Published May 29, 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233468>

Article	Authors	Metrics	Comments	Media Coverage	Peer Review
---------	---------	---------	----------	----------------	-------------

#### Abstract

Introduction  
Materials and methods  
Results  
Discussion  
Conclusions

#### Abstract

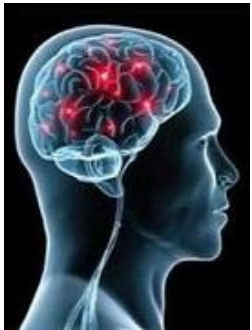
Transcription disequilibria are characteristic of many neurodegenerative diseases. The activity-evoked transcription of immediate early genes (IEGs), important for neuronal plasticity, memory and behavior, is altered in CNS diseases and governed by epigenetic modulation. KDM1A, a histone 3 lysine 4 demethylase that forms part of transcription regulation complexes, has been implicated in the control of IEG transcription. Here we report the development of vafidemstat (ORY-2001), a brain penetrant inhibitor of KDM1A and MAOB. ORY-2001 efficiently inhibits brain KDM1A at doses suitable for long term treatment, and corrects memory deficit as



# Vafidemstat: Efectos sobre los genes de las células

La diana LSD1 actúa *in-vivo* en el control de genes implicados en patologías del SNC

- Vafidemstat **Incrementa la producción de los genes implicados en el funcionamiento neuronal (sinapsis), especialmente en el hipocampo y PFC**
- Vafidemstat reprime la acción de genes implicados en la inflamación



Enfermedades neurodegenerativas

AD  
EM

Enfermedades Inmunológicas

Covid-19

Enfermedades neurodegenerativas

AD  
EM

Enfermedades psiquiátricas

TLP  
Esquizofrenia  
TEA  
TDAH



# Vafidemstat reduce la agitación y la agresión: ensayos de Fase IIa REIMAGINE y REIMAGINE-AD

Open label trials: **REIMAGINE** (30 patients, PPAS: n=23 : 9 BPD, 6 ASD, 8 ADHD). **REIMAGINE-AD** (12 moderate/severe AD patients, PPAS: n=7)

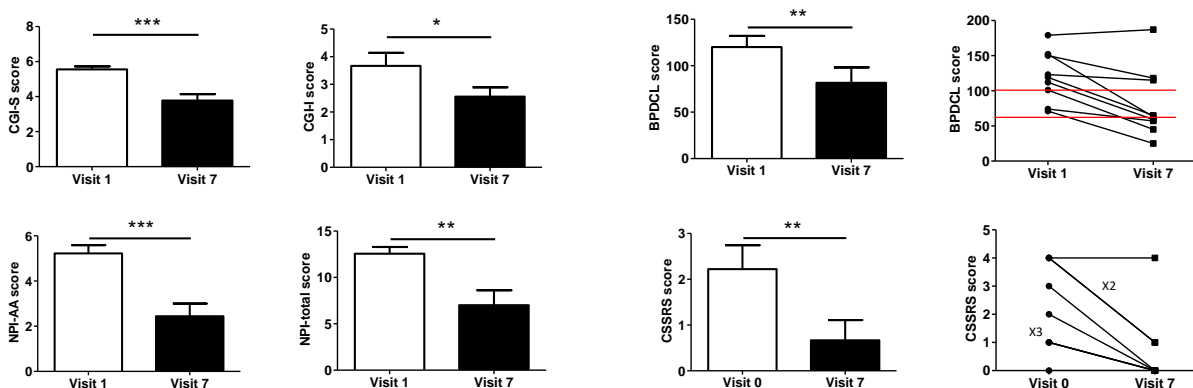
Primary endpoint: Safety & Tolerability.

Secondary endpoints: Reduction of aggression as measured by validated scale / Other significant measures

## REIMAGINE basket trial

Vafidemstat reduce la agitación-agresión y mejora el estado general en pacientes con TLP y también en pacientes con TDAH y TEA después de 2 meses de tratamiento

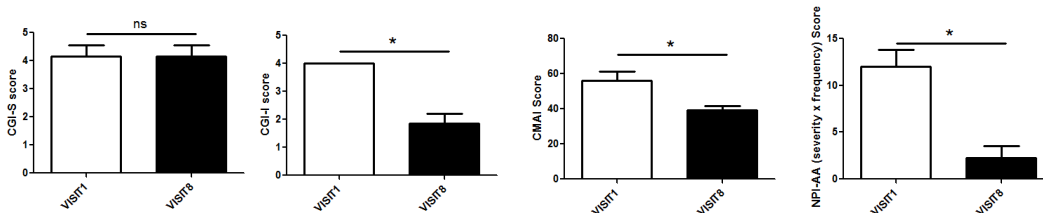
### BPD patients



## REIMAGINE-AD trial

Vafidemstat reduce la agitación-agresión en pacientes con EA moderada y grave después de 6 meses de tratamiento

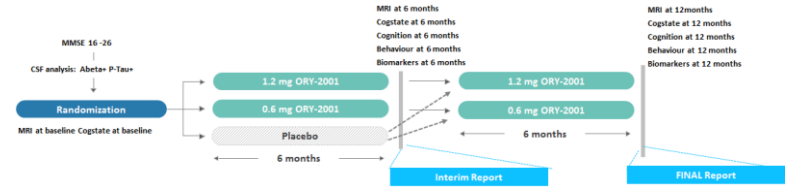
### AD patients



# ETHERAL un estudio de Fase II trial en Alzheimer: Epigenetic THERapy in Alzheimer's Disease

## Estudio de fase IIa para proporcionar información útil para diseñar futuros estudios de Fase II / III

- 141 pacientes con EA leve a moderada (6 + 6 meses)
- **Objetivo principal: seguridad y tolerabilidad**
- **Objetivos secundarios / exploratorios:**
  - **Cognición / Agitación / Apatía / Depresión / Calidad de vida**
  - **Resonancia magnética volumétrica**
  - **Biomarcadores**



- ✓ 17 sites; 117 patients
- ✓ Spain, France & UK
- ✓ Recruitment finalized



- ✓ Twin study in US: 24 patients
- ✓ FPI recruited in May 2019
- ✓ Recruitment finalized

ETHERAL-EU ha alcanzado su objetivo principal

*Vafidemstat es Seguro y bien tolerado en enfermos con EA leve y moderada → estos resultados de seguridad permiten el ensayo de Covid-19*

ETHERAL-EU ha producido interesantes datos de biomarcadores

*Reducción significativa de los niveles de YKL40 (un biomarcador anti-inflamatorio) en LCR*

*Señales de mejora en los niveles de Neurogranin (un biomarcador de daño sináptico) y NFL en LCR*

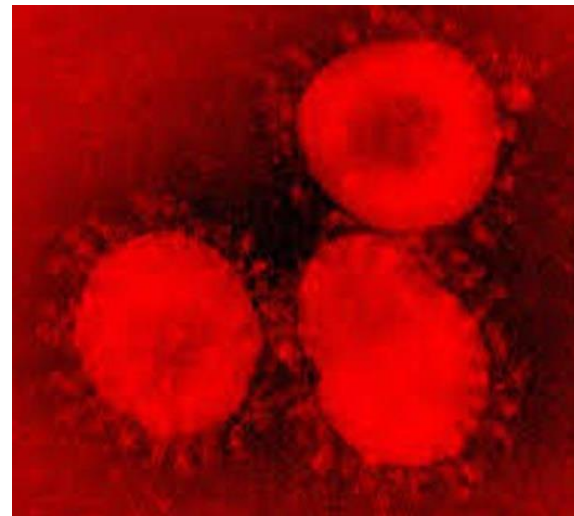
***Primeros datos en humanos que respaldan la ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA EN EL CEREBRO: tratamiento con vafidemstat que reduce un biomarcador inflamatorio en LCR***

## Ensayo Covid-19 : ESCAPE - vafidemstat para prevenir SDRA. Resumen

---

**ESCAPE:** un estudio de Fase II en pacientes adultos con COVID-19 grave para prevenir el SDRA

- *Ensayo multicéntrico abierto, aleatorizado con dos brazos, uno con vafidemstat en combinación con la mejor terapia de soporte. N = 20 por brazo*
- *Criterio de valoración principal: eficacia de vafidemstat, en combinación con el tratamiento estándar para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes adultos gravemente enfermos con CoVID-19*
- *Reducción de la incidencia de pacientes (%) que requieren ventilación mecánica y derivación a UCI del día 1 al día 14*
- *Disminución de la mortalidad global y la mortalidad asociada a la neumonía CoVID-19 en el período comprendido entre el día 1 y el día 14*
- *Criterios de valoración secundarios*
  - *Reducción de biomarcadores inflamatorios sistémicos y pulmonares asociados a la neumonía CoVID-19: IL-6, IL1-beta, D-dímero-D, PCR, LDH, Ferritina, Linfocitos totales*
  - *Otros*
- *En Reclutamiento activo (FPI en abril 2020)*



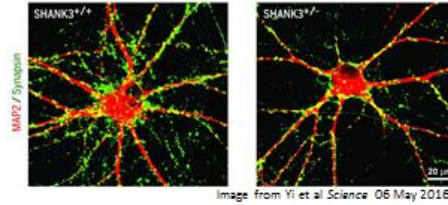
# La inhibición de LSD1 rescata diferentes fenotipos en modelos genéticos de TEA y esquizofrenia

nature  
neuroscience

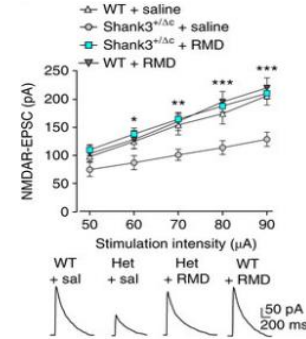
Article | Published: 12 March 2018

## Social deficits in *Shank3*-deficient mouse models of autism are rescued by histone deacetylase (HDAC) inhibition

Luye Qin, Kaijie Ma, Zi-Jun Wang, Zihua Hu, Emmanuel Matas, Jing Wei & Zhen Yan

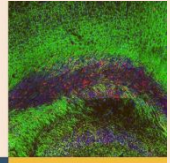


Mutation of *SHANK3* gene is causally linked to ASD. HDAC & LSD1 inhib rescue the mice phenotype Qin et al Nat Neurosci. 2018. & Zhen Yan Oral Comm SF-2019



LSD1 inhibition also rescues the *Shank3* ASD phenotype

Zhen Yan Oral Comm SFN-2019



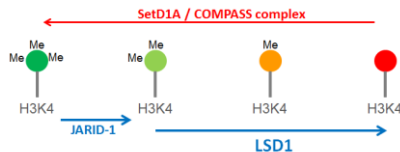
## Neuron

ARTICLE | ONLINE NOW

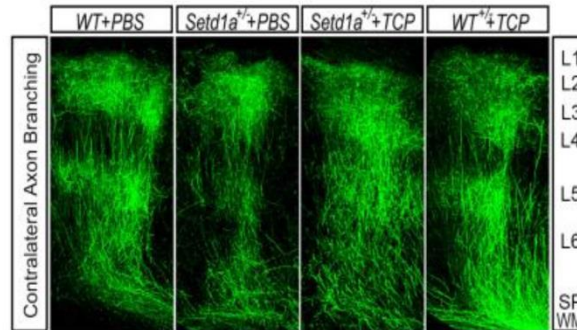
## Recapitulation and Reversal of Schizophrenia-Related Phenotypes in *Setd1a*-Deficient Mice

Jun Mukai<sup>7, 8</sup> • Enriko Cannavò<sup>7</sup> • Gregg W. Crabtree • ... Atsushi Takata • Bin Xu • Joseph A. Gogos<sup>9</sup> • Show all authors • Show footnotes

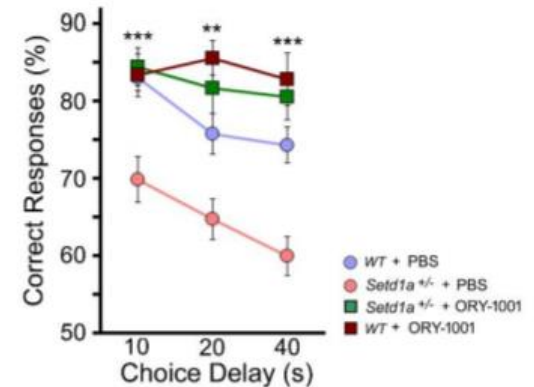
Published: October 09, 2019 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.09.014>



## LSD1 inhibition rescues the contralateral axon branching deficits in-vivo in *Setd1a*<sup>+/-</sup> mice



## Rescue of WM performance in *Setd1a*<sup>+/-</sup> mice treated with ORY-1001



## Nuevas opciones de Desarrollo clínico

❖ Un ensayo de Fase II de medicina personalizada en pacientes esquizofrénicos con mutaciones en SetD1a en estudio en colaboración con una importante institución de EE.UU.

❖ Un ensayo Fase II de medicina personalizada en pacientes con mutaciones en Shank3 y síndrome de Phelan McDermid (TEA). Estudio en colaboración con Hospital La Paz

**OPCIONES PARA LA APROBACIÓN ACCELERADA EN SUBPOBLACIONES GENÉTICAMENTE DEFINIDAS DE SCZ Y TEA**  
(45.000-60.000 pacientes en US<sup>1,2,3</sup>)

*Enfoque de medicina de precisión*

### ❖ **PORTICO: Un estudio de Fase IIb**

- Período de tratamiento de 16 semanas doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo
- España, EE. UU. y Europa TBD
- N = 100
- FPI esperado: TBD (1T21 por impacto de Covid-19)
- LPO esperado: TBD

*Desarrollo clínico canónico*

**PORTICO, un ensayo de Fase IIb con vafidemstat en pacientes con TLP para tratar la agitación-agresión (80.000-100.000 pacientes en US<sup>4,5</sup>)**

❖ Fase IIb adicional en pacientes neurológicos con agitación/agresión en estudio

1. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
2. [https://www.pmsf.org/about\\_pms/](https://www.pmsf.org/about_pms/)
3. Takata et al.. Neuron 82, 773–780, May 21, 2014
4. Samuels J, et al. Br J Psychiatry. 2002;180:536–542.
5. Company real-life assumptions estimates

## Nuevas opciones de Desarrollo clínico

### *Enfoque de medicina de precisión*

- ❖ Ensayo de Fase II de medicina personalizada en pacientes con mutaciones en Shank3 y síndrome de Phelan McDermid (TEA). Estudio en colaboración con Hospital La Paz

ORYZON ha iniciado una colaboración pionera en medicina de precisión con el Hospital La Paz (INGEMM) de Madrid para el síndrome de Phelan-McDermid (PMS).

Se cree que este síndrome es una de las causas del trastorno del espectro autista (TEA). INGEMM ha identificado la mutación en unos 200 pacientes con PMS españoles y latinoamericanos.

Se llevará a cabo la estratificación de los pacientes antes del estudio clínico con vafidemstat de Oryzon.

La inhibición de LSD1 puede abrir el camino a la medicina de precisión en ciertos subtipos de trastornos del SNC







**ORYZON**

**IADADEMSTAT un compuesto en desarrollo clínico de  
Fase II con una amplia capacidad de desarrollo en  
oncología**

- LSD1 está implicado en diferentes tipos de cáncer y **in cancer stemness**
- **Niveles altos de LSD1 a menudo correlacionan con formas más agresivas de cáncer y/o con mal pronóstico**
- **Iadademstat** es una pequeña molécula que inhibe selectivamente LSD1. Resultados preclínicos positivos in vivo en diferentes modelos de xenografts. Best-in-class. Caracterización completa publicada en revista de primer nivel

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

Tamara Maes,<sup>1,6,\*</sup> Cristina Mascaró,<sup>1</sup> Irigo Tirapu,<sup>1</sup> Angels Estiarte,<sup>1</sup> Filippo Ciceri,<sup>1</sup> Serena Lunardi,<sup>1</sup> Nathalie Guibourt,<sup>1</sup> Alvaro Perdonés,<sup>1</sup> Michele M.P. Lufino,<sup>1</sup> Tim C.P. Somervaille,<sup>2</sup> Dan H. Wiseman,<sup>2</sup> Oihangir Duy,<sup>2</sup> Ari Melnick,<sup>2,4</sup> Christophe Willekens,<sup>3</sup> Alberto Ortega,<sup>1</sup> Marc Martinelli,<sup>1</sup> Nuria Valls,<sup>1</sup> Guido Kurz,<sup>1</sup> Matthew Fyfe,<sup>1</sup> Julio Cesar Castro-Palomino,<sup>1</sup> and Carlos Buesá<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>Department of Pharmacology, Weill Cornell Medicine, New York, 10065 NY, USA


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

\*Lead Contact


\*Correspondence: tmaes@oryzon.com

<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.02.002>

## INDICACIONES ONCOLÓGICAS POTENCIALES:

**Solid Tumors** 

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

**HemOnc** 

AML  
MDS  
Myelofibrosis  
Non Hodgkin  
Lymphoma

**Brain/rare Tumors** 

Medulloblastoma  
Glioblastoma

**MoA bien caracterizado en SCLC, AML y Medulloblastoma**

## 2019-20 Demostración decisiva para iadademstat

- ✓ Una pequeña molécula que inhibe selectivamente LSD1 con elevada actividad anti-oncológica, con excelente farmacología y alta biodisponibilidad oral
- ✓ Publicada en una revista internacional de prestigio la caracterización química y biológica
- ✓ **Primer inhibidor de LSD1 en iniciar una Fase clínica en cáncer demostrando seguridad (manuscrito sometido para su publicación)**
- ✓ Farmacológicamente activa en humanos

Datos clínicos positivos en leucemia y en SCLC

Cancer Cell  
Article

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

Tamara Maes,<sup>1,6,\*</sup> Cristina Mascaró,<sup>1</sup> Iñigo Tirapu,<sup>1</sup> Angels Estiarte,<sup>1</sup> Filippo Ciceri,<sup>1</sup> Serena Lunardi,<sup>1</sup> Nathalie Guibourt,<sup>1</sup> Alvaro Pedronès,<sup>1</sup> Michele M.P. Lufino,<sup>1</sup> Tim C.P. Somervaille,<sup>2</sup> Dan H. Wiseman,<sup>2</sup> Chhangir Dutt,<sup>2</sup> Ari Melnick,<sup>2,4</sup> Christophe Willekens,<sup>2</sup> Alberto Ortega,<sup>1</sup> Marc Martinelli,<sup>1</sup> Nuria Valls,<sup>1</sup> Guido Kurz,<sup>1</sup> Matthew Fyfe,<sup>1</sup> Julio Cesar Castro-Palomino,<sup>1</sup> and Carlos Buesá<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>Department of Pharmacology, Weill Cornell Medicine, New York, 10065 NY, USA

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

\*Lead Contact

\*Correspondence: tmaes@oryzon.com

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.002>



EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION



European Society for Medical Oncology



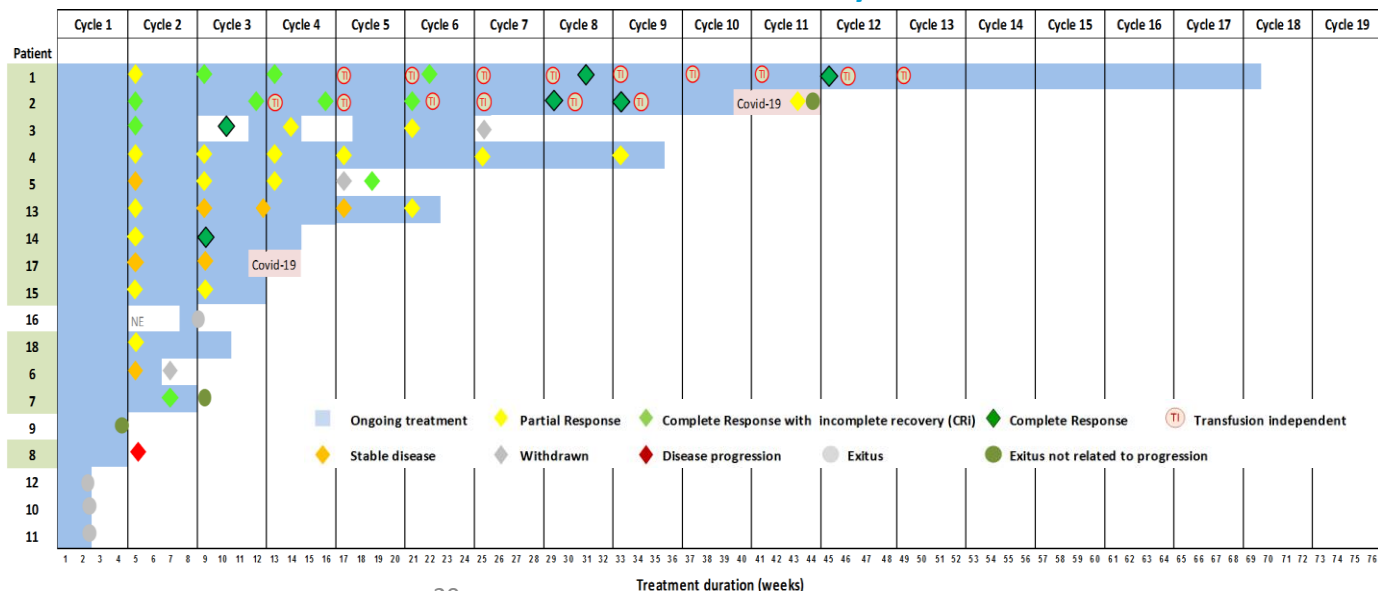
INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER

## ALICE: Datos positivos robustos en LMA

Un estudio de Fase IIa para evaluar la seguridad, tolerabilidad, búsqueda de dosis y eficacia de iadademstat (ORY-1001) en combinación con azacitidina en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda (LMA) en tratamiento de primera línea.

- Avance notable en la ejecución del ensayo: de los datos presentados en la JGA-2019 (6 pacientes) a los presentados hoy (18 pacientes)
- ❖ Señales sólidas de eficacia clínica, con ORR del 77%, de los cuales el 60% son CR / CRi
- ❖ Respuestas clínicas rápidas, con un tiempo medio de respuesta de 37 días.
- ❖ Remisión más larga hasta la fecha 488 días, aún en curso
- ❖ La combinación de iadademstat y azacitidina muestra un buen perfil de seguridad
- ❖ Tras una interrupción de dos meses debido a la pandemia de Covid-19, el reclutamiento se ha reanudado

### ORYZON latest Phase II iadademstat efficacy data in AML at EHA-2020



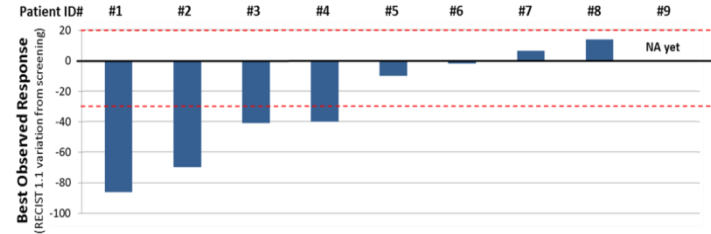
# CLEPSIDRA: Datos informativos y con aspectos de eficacia positivos en SCLC

CLEPSIDRA: un estudio de Fase IIa para evaluar la seguridad y eficacia de iadademstat (ORY-1001) en combinación con quimioterapia CbEt en pacientes con SCLC 2L-ED que son positivos a biomarcadores predictivos candidatos

## Preliminary Results



- ❖ Tasa de beneficio clínico del 75% (6/8 evaluaciones): 50% OR: 4 RP y 2 DE a largo plazo
- ❖ El nivel actual de respuestas observadas sugiere que la selección de pacientes mediante biomarcadores puede ser eficaz para aumentar la proporción de OR



Patient 1	cycle 1	cycle 2	cycle 3	cycle 4	cycle 5	cycle 6	cycle 7	cycle 8	cycle 9	cycle 10	cycle 11	cycle 12	cycle 13	
CbEp														
iadademstat	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
Best response		PR	-43,30%		PR	-71,20%		PR	-78,70%		PR	-86,30%	PR	-86,30%

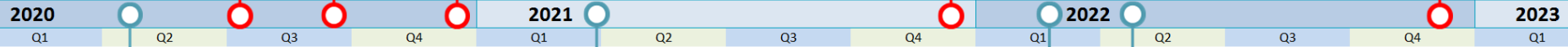
- ❖ La principal toxicidad observada en la combinación con carboplatino-etopósido es hematológica.
- ❖ iadademstat en solitario es seguro y no muestra toxicidad hematológica, general o neuronal en pacientes con ED-SCLC, lo que sugiere un potencial para monoterapia y otras combinaciones.
- ❖ iadademstat en monoterapia mantiene un beneficio terapéutico adicional

# 2020-21 un periodo intenso de avance en el desarrollo del pipeline clínico

Iadademstat Phase IIs  
in oncology

CLEPSIDRA

ALICE



Vafidemstat Phase IIs  
in CNS

REIMAGINE-AD  
ETHERAL-EU  
6m Interim data

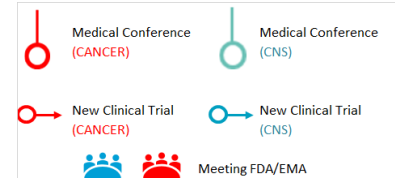
AD/PD 2021  
The 12th International Congress on  
Alzheimer's Treatment & Research

SCZ / SetD1a  
ASD / Shank-3  
PORTICO

ICAR 2022  
February 25, 2022  
Tokyo, JP

SIRS  
SCHIZOPHRENIA INTERNATIONAL RESEARCH SOCIETY

Data ASD / Shank-3  
Data SCZ / SetD1a



REIMAGINE-AD

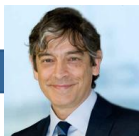
ETHERAL

SATEEN

Potential Conferences where data may be presented & potential meetings with regulatory agencies

# Un equipo de profesionales expertos y comprometidos

▪ CEO



**CARLOS BUESA: CEO & President. Spain/US**

PhD in Biochemistry and Molecular Biology. Founder and CEO since inception. Advanced programs on finance, business development, negotiation skills and human resources. He is also PADE at the IESE Business School. He is Board Member of the VC Fund Inveready

▪ CSO



**TAMARA MAES: CSO & VicePresident. Spain**

PhD in Biotechnology . Founder and Chief Scientific Officer since inception. Responsible for the creation of the whole pipeline of the company and the biological target validation programs. She is SAB member on several public institutions as CSIC and private companies. Since 2016 Scientific Advisor of the ADDF

▪ VP Clinical Development



**MICHAEL T. ROPACKI: US**

**VP of Clinical Development**

PhD in Clinical Neuropsychology . Dr. Ropacki has held roles of increasing responsibility for + 10y at Johnson & Johnson, his last as Director of Clinical Development, Neuroscience, Research and Development, for Janssen R&D serving as the Clinical Lead responsible for developing and leading the Cognitive Health in Aging Registry. Prior to that role he served as Global Medical Affairs Leader, Head of Late-Stage Development at Janssen AD Immunotherapy, LLC.

▪ Medical Director



**ROGER BULLOCK: UK /PT/Spain**

**Chief Medical Officer**

Graduated in Physiological Sciences at Keble College in Oxford University and got his MB.BS at London University

Extensive experience as clinical researcher, having participated in more than 70 clinical trials in Alzheimer's disease and other CNS conditions

30-year research career, more than 100 peer-reviewed publications and book chapters

He has worked as a consultant for companies active in the CNS space, including Lilly and Merck

▪ Clin Ops Director



**SONIA GUTIERREZ: Spain**

**Chief of Clinical Operations**

BSc. Pharm. & MSc. & PDD in IESE Business School. More than 20 years of experience in the clinical research and operations area at different International Pharma & Biotech companies. CNS: +13y in Lundbeck involved in + 40 Clinical Trials in CNS.

Experience in oncology and other indications in Regeneron and other companies.

▪ IP Director



**NEUS VIRGILI: Spain**

**Chief IP Officer**

B.Sc. in Organic Chemistry from the University of Barcelona

Qualified European Patent Attorney

She has +20ys experience in pharmaceutical IP

Since 2011 Chief IP Officer at Oryzon

▪ CFO



**ENRIC RELLO: Spain**

**Chief Financial Officer**

J.D.; PhD in Economics & Business Administration.

PLD - Program for Leadership Development, Harvard Business School.

BSc & MSc in Business Administrations & Laws, HBS Finance Excell. Prog. Harvard Business School.

From 1997 until 2007 CFO of SANDOZ (NOVARTIS), Spanish Arm.

CFO at Oryzon since 2011

▪ BDO



**EMILI TORRELL: Spain**

**Chief BD Officer**

B.Sc. in Sciences, Autonomous University of Barcelona

MBA at ESADE and PDG at IESE Business School

In the business development area from 1990 in the most relevant Spanish companies Prodesfarma, Almirall and Laboratorios Esteve

From 2007 BD Director at Oryzon

▪ VP of Clinical Portfolio



**JORDI XAUS: Spain**

**VP of Clinical Portfolio & Innovation**

PhD in Immunology

Former CSO at Palau Pharma

Head of Immunology at Puleva Biotech

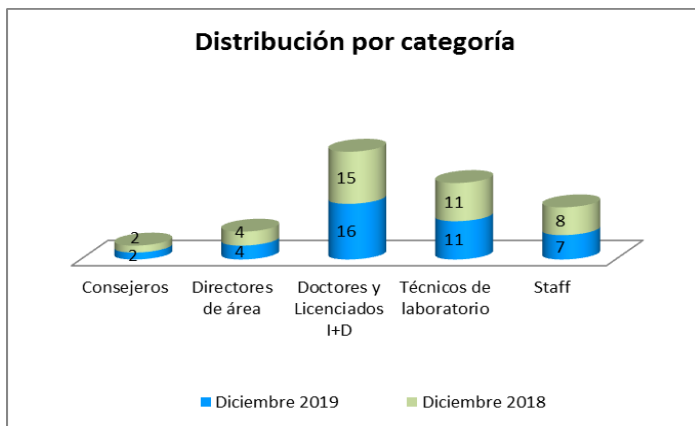
Researcher at Genentech

Exec Master in Ops and Innovation by ESADE

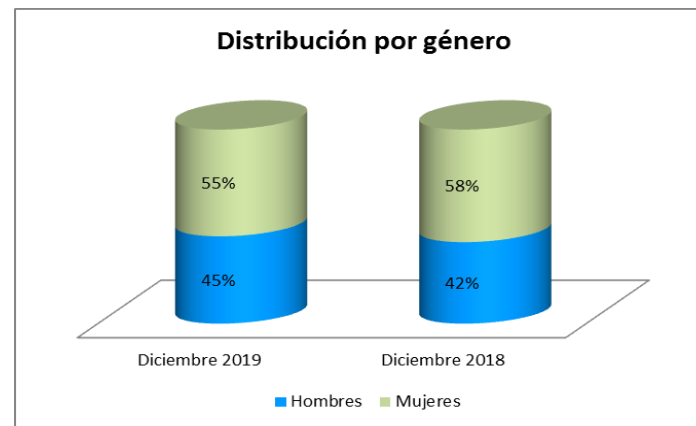
- An experienced and respected managerial team in the Biopharmaceutical industry
- Team members have a track record in product discovery & in advancing successfully through product development phases
- Demonstrated ability to close world class deals and to lead and participate in international consortia

# Un equipo de profesionales expertos y comprometidos

- Oryzon mantiene una apuesta por el empleo altamente cualificado y de gran calidad profesional
- Una empresa con una apuesta firme por la igualdad de género y la meritocracia



	Diciembre 2019	Diciembre 2018
Consejeros	2	2
Directores de área	4	4
Doctores y Licenciados I+D	16	15
Técnicos de laboratorio	11	11
Staff	7	8
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>40</b>



	Diciembre 2019	Diciembre 2018
<b>INTENSIDAD PERSONAL INVESTIGADOR</b>	<b>30</b>	<b>29</b>
	<b>75%</b>	<b>75%</b>





## ORYZON – 2019-2020 Un año de sólidos progresos e inicio de ensayos de medicina personalizada

---

- Oryzon mantiene una **Propuesta diferenciada en fármacos EPIGENÉTICOS** en SNC y ONCOLOGÍA en torno a uno de las dianas más interesantes en el campo: LSD1
- **Avances determinantes en las 2 moléculas** ya en Fase II y con señales clínicas prometedoras de eficacia en pacientes
- **En SNC**
  - Vafidemstat ha demostrado seguridad y muestra eficacia en el tratamiento de la agitación/agresión en trastornos psiquiátricos (TLP, TDAH, TEA) y en la EA
  - Fase IIb en trastorno límite de la personalidad en preparación. Otros ensayos adicionales en evaluación
  - **Ciencia publicada por grupos independientes avala una aproximación de medicina personalizada con inhibidores de LSD1 en subpoblaciones de pacientes genéticamente definidas en SCZ y TEA. Esto abre las puertas a opciones para obtener aprobación acelerada**
- **En Oncología**
  - Resultados de eficacia preliminares positivos en los ensayos de Fase II en curso en AML y SCLC
  - **Una aproximación de medicina personalizada también en el ensayo de SCLC: estudio guiado por biomarcadores para estratificar a los pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento**
  - Opciones para obtener aprobación acelerada
- Nuevas noticias clínicas en los próximos trimestres.

<sup>1</sup><https://finance.yahoo.com/quote/ORY.MC?p=ORY.MC>



**PARTE II**

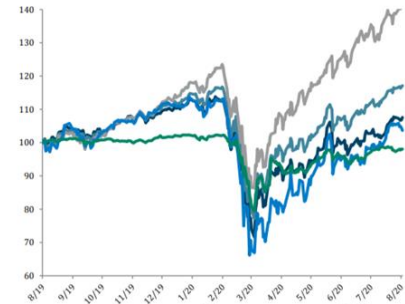
INFORME SOBRE LA MARCHA  
GENERAL DE LA COMPAÑÍA  
**Situacion de los Mercados**

# 2020 Un año marcado por la pandemia Covid-19

Covid-19 ha introducido una disrupción brutal en la economía global que se ha traducido en el comportamiento de los mercados y en un incremento de la volatilidad.

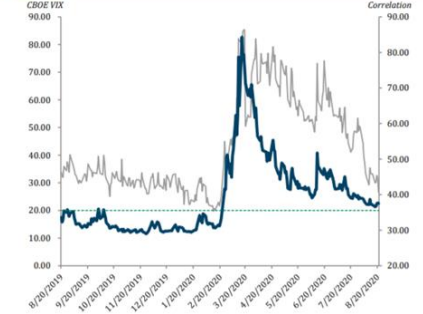
El valor de Oryzon se ha comportado relativamente mejor que el mercado español en general, apoyado en buena medida por los buenos datos clínicos presentados en la conferencias médicas

Indexed Performance



Index	Current	% Change		P/EPS	
		LTM	YTD	Forward	Current
DJIA	27,930.33	7.6%	(2.1%)	18.9x	23.7x
S&P500	3,397.16	17.1%	5.1%	20.5x	26.5x
Nasdaq	11,311.80	42.3%	26.1%	30.2x	65.4x
Russell 2000	1,552.48	3.6%	(7.0%)	27.9x	132.4x
iBoxx HY ETF	84.74	(1.9%)	(3.6%)	NA	NA

Volatility



CBOE VIX	
Current VIX	22.54
Ideal VIX Level for Capital Markets Activity	<20
VIX LTM High	82.69
VIX on 11/20/08	80.86
S&P 500 Implied Correlation Index	40.69



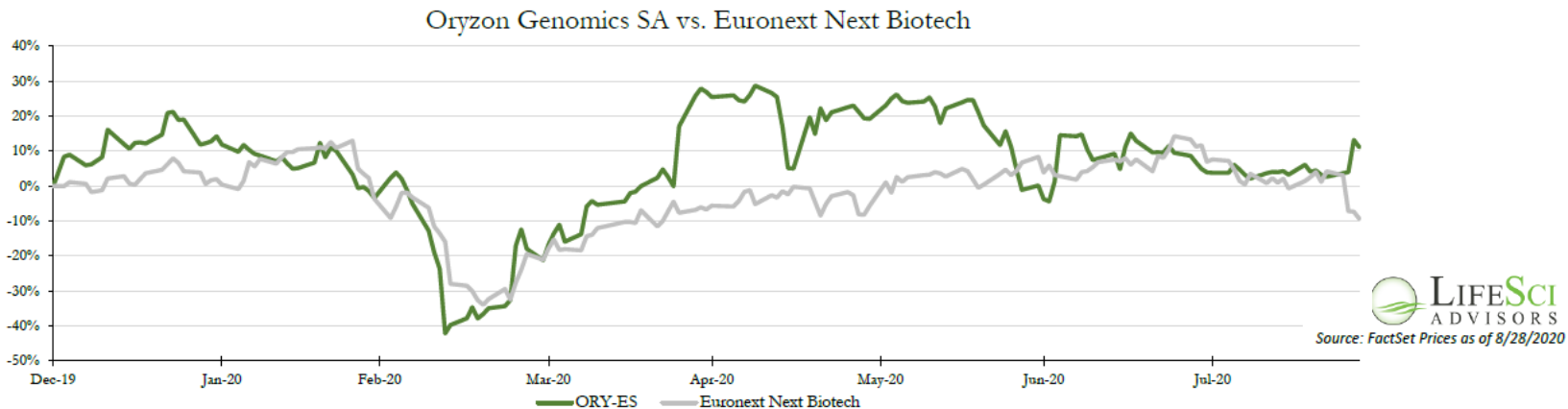
## 2020 Un año marcado por la pandemia Covid-19

En un entorno bursátil muy complejo el valor de Oryzon se ha comportado relativamente mejor que las otras compañías epigenéticas que cotizan en el Nasdaq



## 2020 Un año marcado por la pandemia Covid-19

En un entorno bursátil muy complejo el valor de Oryzon se ha comportado relativamente mejor que las otras compañías europeas cotizadas de nuestro tamaño



En un mercado complejo la compañía ha conseguido de nuevo renovar la confianza de los inversores nacionales e internacionales realizando una ampliación de capital de 20 millones con un dto del 10% sobre la cotización de cierre

Estos nuevos fondos proporcionan pulmón financiero hasta el 1Q 2023 y por tanto tienen la virtud de blindar la compañía ante posibles situaciones adversas de mercado que puedan derivarse del contexto económico internacional derivado de las tensiones comerciales o la disrupción global de la economía derivada de la pandemia Covid-19



**PARTE III**

INFORME SOBRE LA MARCHA  
GENERAL DE LA COMPAÑÍA

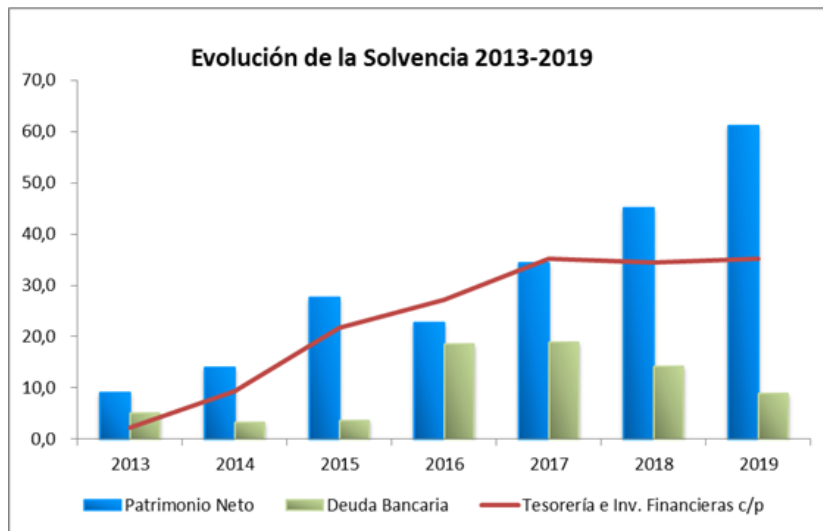
**HITOS FINANCIEROS**

## Evolución de la solvencia financiera (2013-2019)

Patrimonio Neto → 61,1 M€  
 Tesorería e inv. financieras c/p → 35,3 M€  
 Endeudamiento financiero → 13,2 M€



Patrimonio Neto → 76%  
 Recursos permanentes → 87%  
 Exigible a corto plazo → 13%



Millones / €	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Patrimonio Neto	9,0	13,9	27,6	22,7	34,4	45,1	61,1
Tesorería e Inv. Financieras c/p	2,2	9,3	21,7	27,3	35,2	34,5	35,3
Deuda Bancaria	4,9	3,1	3,6	18,5	18,9	14,1	8,9
Deuda Pública	4,8	5,0	4,6	4,0	3,9	3,4	3,8
Deuda CDTI	1,0	1,0	0,8	0,7	0,6	0,7	0,6

### FINANCIACION BANCARIA:

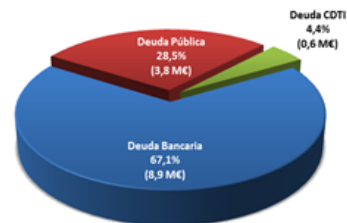
- ✓ 67 % de participación en la deuda financiera
- ✓ 8,9 M€ de financiación viva
- ✓ Sin garantías ni avales

### FINANCIACION PÚBLICA

- ✓ 33% de participación en la deuda financiera
- ✓ 4,4 M€ de financiación viva



### Distribución de la Deuda Financiera a 31 de diciembre de 2019



## Evolución del Balance

2019		2018	
ACTIVO	PASIVO Y PATRIMONIO NETO	ACTIVO	PASIVO Y PATRIMONIO NETO
Inmoviliado intangible (39.938 miles de euros)	Fondos Propios (55.967 miles de euros)	Inmoviliado intangible (29.330 miles de euros)	Fondos Propios (39.952 miles de euros)
Imaterial + inv. financieras lp (698 miles de euros)		Imaterial + inv. financieras lp (732 miles de euros)	
Activos por impuesto diferido (1.721 miles de euros)		Activos por impuesto diferido (1.725 miles de euros)	
Exist. y cuentas por cobrar (2.485 miles de euros)		Exist. y cuentas por cobrar (1.202 miles de euros)	
Inversiones financieras a corto plazo + Efectivo y otros activos líquidos equivalentes (35.253 miles de euros)	Subvenciones, donaciones y legados recibidos (5.162 miles de euros)	Inversiones financieras a corto plazo + Efectivo y otros activos líquidos equivalentes (34.462 miles de euros)	Subvenciones, donaciones y legados recibidos (5.174 miles de euros)
	Deudas a largo plazo (6.699 miles de euros)		Deudas a largo plazo (10.159 miles de euros)
	Pasivos por impuesto diferido (1.721 miles de euros)		Pasivos por impuesto diferido (1.725 miles de euros)
	Deudas a corto plazo (6.547 miles de euros)		Deudas a corto plazo (8.249 miles de euros)
	Cuentas por pagar (3.999 miles de euros)		Cuentas por pagar (2.192 miles de euros)

Δ de 12,64 M€ (19%)

Nota: estructura basada en valores absolutos.



## Estados Financieros – Ejercicio 2019 - Resultado

INGRESOS		2019	2018	Variación	
Ingresos por Subvenciones	▼	42	331	-289	
Ingresos por capitalización	▲	10.278	6.781	3.497	Mayor capitalización en 2019 vs 2018 por intensificación de desarrollo de Vafidemstat en fases clínicas.
<b>GASTOS</b>					
I&D	▲	-8.220	-4.254	-3.966	+4 M Vafidemstat (ORY-2001) 3M ETHERAL USA + Extensión UE 1M REIMAGINE (Agresión) & SATEEN (Esclerosis múltiple)
Personal	▲	-3.166	-2.913	-253	
Gastos Generales	≡	-2.787	-2.740	-47	
Amortización	≡	-160	-146	-14	
Financieros & Excepcionales	▼	-562	-770	208	+175K Reversión Provisión ILP (*)
Impuesto Sociedades	▼	892	2.535	-1.643	Cash back (Monetización deducciones I+D) <b>2019:</b> Deducciones I+D generadas en el ejercicio fiscal 2017 por importe de <b>862K</b> . <b>2018:</b> Deducciones I+D generadas en los ejercicios fiscales de 2013-2016 por importe de <b>2.562K</b> .
<b>RESULTADO NETO</b>		<b>-3.685</b>	<b>-1.177</b>	<b>-2.508</b>	

*Nota: datos en miles de euros*

*\* En las CCAA se presenta dentro del epígrafe –Gastos de personal-*

## Estado de Cambios en el Patrimonio Neto

<b>PATRIMONIO NETO A 31.12.2018</b>		<b>45.125</b>
Aumento de Capital		18.296
<i>Capital Social &amp; Prima de emisión</i>	<i>20.000</i>	
<i>Coste ampliación de capital</i>	<i>-1.704</i>	
	<hr/>	
ADDF (Cancelación deuda con acciones propias)		1.303
<i>Minoración acciones propias</i>	<i>846</i>	
<i>Plusvalía acciones propias</i>	<i>457</i>	
	<hr/>	
Resultado del ejercicio		-3.685
Subvenciones (Neto de efecto fiscal)		90
<b>PATRIMONIO NETO A 31.12.2019</b>		<b>61.129</b>

*Nota: datos en miles de euros*

## Estado de Flujos de Efectivo

	TOTAL	ACTIVIDADES DE EXPLOTACIÓN	ACTIVIDADES DE INVERSIÓN	ACTIVIDADES DE FINANCIACIÓN	VARIACIONES TIPOS DE CAMBIO
<b>TESORERÍA A 31.12.2018</b>	<b>34.320</b>				
<b>Cash In</b>					
Subvenciones	79			79	
Aumento de Capital	18.296			18.296	
Préstamos	4.407			4.407	
Variaciones de tipo de cambio	40				40
Cash back	0	0			
<b>Cash Out</b>					
Préstamos	-8.520			-8.520	
CAPEX	-9.577		-9.577		
Costes financieros netos	-324	-324			
Gastos Ordinarios	-3.610	-3.610			
<b>TESORERÍA A 31.12.2019</b>	<b>35.111</b>	<b>-3.934</b>	<b>-9.577</b>	<b>14.262</b>	<b>40</b>

*Nota: datos en miles de euros*

ORYZON

Pioneering Personalized Medicine in  
**EPIGENETICS**

