

D. Carlos Manuel Buesa Arjol, mayor de edad, provisto de DNI número 17870225-F, en vigor, actuando en nombre y representación de ORYZON GENOMICS, S.A. ("**ORYZON GENOMICS**" o la "**Sociedad**"), sociedad domiciliada en Madrid, en la Carrera de San Jerónimo, 15, 2ª planta, 28014, con N.I.F. A-62291919 e inscrita en el Registro Mercantil de Madrid al Tomo 36.553, Folio 133, Hoja M-656493, debidamente facultado a tal efecto, en relación con el documento de registro de la Sociedad, aprobado e inscrito en el registro oficial de la Comisión Nacional del Mercado de Valores el 24 de julio de 2018 (el "**Documento de Registro**"),

CERTIFICO

Que, por la presente, se autoriza a la Comisión Nacional del Mercado de Valores para que el Documento de Registro sea puesto a disposición del público a través de su página web.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, expido la presente certificación en Madrid, a 24 de julio de 2018.

D. Carlos Manuel Buesa Arjol
**Presidente del Consejo de Administración
de Oryzon Genomics, S.A.**



DOCUMENTO DE REGISTRO DE

ORYZON GENOMICS, S.A.

24 de julio de 2018

El presente documento de registro ha sido aprobado y registrado por la Comisión Nacional del Mercado de Valores con fecha 24 de julio de 2018

El Documento de Registro ha sido redactado de conformidad con el modelo establecido en el Anexo I del Reglamento CE Nº 809/2004 de la Comisión de 29 de abril de 2004, relativo a la aplicación de la Directiva 2003/71/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en cuanto a la información contenida en los folletos, así como al formato, incorporación por referencia, publicación de dichos folletos y difusión de publicidad.

ÍNDICE

I.	FACTORES DE RIESGO	8
1.	FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS DEL EMISOR O DE SU SECTOR DE ACTIVIDAD	8
1.1.	Riesgos específicos del emisor	8
1.2.	Riesgos derivados del sector	10
1.3.	Riesgos financieros y de mercado	14
II.	INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR.....	17
1.	PERSONAS RESPONSABLES	17
1.1.	Identificación de las personas responsables del Documento de Registro	17
1.2.	Declaración de las personas responsables del Documento de Registro	17
2.	AUDITORES DE CUENTAS	18
2.1.	Nombre y dirección de los auditores del emisor para el período cubierto por la información financiera histórica (así como su afiliación a un colegio profesional).....	18
2.2.	Si los auditores han renunciado, han sido apartados de sus funciones o no han sido redesignados durante el período cubierto por la información financiera histórica, proporcionarán los detalles si son importantes	18
3.	INFORMACIÓN FINANCIERA SELECCIONADA	19
3.1.	Información financiera histórica seleccionada relativa al emisor, que se presentará para cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica, y cualquier período financiero intermedio subsiguiente, en la misma divisa que la información financiera	19
3.2.	Datos comparativos de la información financiera seleccionada relativa a periodos intermedios	20
4.	FACTORES DE RIESGO	21
5.	INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR.....	22
5.1.	Historia y evolución del emisor	22
5.2.	Inversiones.....	35
6.	DESCRIPCIÓN DEL NEGOCIO.....	37
6.1.	Actividades principales.....	37

6.2.	Mercados principales. Desglose de los ingresos totales por categoría de actividad y mercado geográfico para cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica	50
6.3.	Cuando la información dada de conformidad con los puntos 6.1.y 6.2. se haya visto influenciada por factores excepcionales, debe mencionarse este hecho	51
6.4.	Si es importante para la actividad empresarial o para la rentabilidad del emisor, revelar información sucinta relativa al grado de dependencia del emisor de patentes o licencias, contratos industriales, mercantiles o financieros, o de nuevos procesos de fabricación	51
6.5.	Se incluirá la base de cualquier declaración efectuada por el emisor relativa a su posición competitiva.....	53
7.	ESTRUCTURA ORGANIZATIVA	63
7.1.	Si el emisor es parte de un grupo, una breve descripción del grupo y la posición del emisor en el grupo.....	63
7.2.	Lista de las filiales significativas del emisor, incluido el nombre, el país de constitución o residencia, la participación en el capital y, si es diferente, su proporción de derechos de voto	63
8.	PROPIEDAD, INSTALACIONES Y EQUIPO	64
8.1.	Información relativa a todo inmovilizado material tangible existente o previsto, incluidas las propiedades arrendadas, y cualquier gravamen importante al respecto.....	64
8.2.	Descripción de cualquier aspecto medioambiental que pueda afectar al uso por el emisor del inmovilizado material tangible	65
9.	ANÁLISIS OPERATIVO Y FINANCIERO.....	66
9.1.	Situación financiera	66
9.2.	Resultados de explotación.....	66
10.	RECURSOS FINANCIEROS	68
10.1.	Información relativa a los recursos financieros del emisor (a corto y a largo plazo)	68
10.2.	Explicación de las fuentes y cantidades y descripción narrativa de los flujos de tesorería del emisor.....	76
10.3.	Información sobre las condiciones de los préstamos y la estructura de financiación del emisor.....	76

10.4.	Información relativa a cualquier restricción sobre el uso de los recursos de capital que, directa o indirectamente, haya afectado o pudiera afectar de manera importante a las operaciones del emisor.....	76
10.5.	Información relativa a las fuentes previstas de fondos necesarios para cumplir los compromisos mencionados en 5.2.3. y 8.1.	77
11.	INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO, PATENTES Y LICENCIAS	78
11.1.	Patentes.....	78
11.2.	Marcas y nombres de dominio.....	86
11.3.	Registros	87
12.	INFORMACIÓN SOBRE TENDENCIAS	88
12.1.	Tendencias recientes más significativas de la producción, ventas e inventario, y costes y precios de venta desde el fin del último ejercicio hasta la fecha del documento de registro.....	88
12.2.	Información sobre cualquier tendencia conocida, incertidumbres, demandas, compromisos o hechos que pudieran razonablemente tener una incidencia importante en las perspectivas del emisor, por lo menos para el ejercicio actual	88
13.	PREVISIONES O ESTIMACIONES DE BENEFICIOS	89
13.1.	Declaración que enumere los principales supuestos en los que el emisor ha basado su previsión o su estimación	89
13.2.	Debe incluirse un informe elaborado por contables o auditores independientes que declare que, a juicio de esos contables o auditores independientes, la previsión o estimación se ha calculado correctamente sobre la base declarada, y que el fundamento contable utilizado para la previsión o estimación de los beneficios es coherente con las políticas contables del emisor.....	89
13.3.	La previsión o estimación de los beneficios debe prepararse sobre una base comparable con la información financiera histórica.....	89
13.4.	Si el emisor ha publicado en un folleto una previsión de beneficios para una fecha no transcurrida, debe entonces proporcionar una declaración de si efectivamente ese pronóstico sigue siendo tan correcto como en la fecha del documento de registro, o una explicación de por qué el pronóstico ya no es válido, si ese es el caso	89
14.	ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN, DE GESTIÓN Y DE SUPERVISIÓN, Y ALTOS DIRECTIVOS.....	90
14.1.	Nombre, dirección profesional y cargo en el emisor de las siguientes personas, indicando las principales actividades que éstas desarrollan al margen del emisor, si dichas actividades son significativas con respecto a ese emisor	90

14.2.	Conflictos de intereses de los órganos de administración, de gestión y de supervisión, y altos directivos	99
15.	REMUNERACIÓN Y BENEFICIOS.....	101
15.1.	Importe de la remuneración pagada (incluidos los honorarios contingentes o atrasados) y prestaciones en especie concedidas a esas personas por el emisor y sus filiales por servicios de todo tipo prestados por cualquier persona al emisor y sus filiales.....	101
15.2.	Importes totales ahorrados o acumulados por el emisor o sus filiales para prestaciones de pensión, jubilación o similares	108
16.	PRÁCTICAS DE GESTIÓN	109
16.1.	Fecha de expiración del actual mandato, en su caso, y período durante el cual la persona ha desempeñado servicios en ese cargo	109
16.2.	Información sobre los contratos de miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión con el emisor o cualquiera de sus filiales que prevean beneficios a la terminación de sus funciones, o la correspondiente declaración negativa.....	109
16.3.	Información sobre el comité de auditoría y el comité de retribuciones del emisor, incluidos los nombres de los miembros del comité y un resumen de su reglamento interno	111
16.4.	Declaración de si el emisor cumple el régimen o regímenes de gobierno corporativo de su país de constitución. En caso de que el emisor no cumpla ese régimen, debe incluirse una declaración a ese efecto, así como una explicación del motivo por el cual el emisor no cumple ese régimen	120
17.	EMPLEADOS.....	124
17.1.	Número de empleados al final del período o la media para cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica y desglose de las personas empleadas por categoría principal de actividad y situación geográfica	124
17.2.	Acciones y opciones de compra de acciones	124
17.3.	Descripción de todo acuerdo de participación de los empleados en el capital del emisor	125
18.	ACCIONISTAS PRINCIPALES	126
18.1.	En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, el nombre de cualquier persona que no pertenezca a los órganos de administración, de gestión o de supervisión que, directa o indirectamente, tenga un interés declarable, según el derecho nacional del emisor, en el capital o en los derechos de voto del emisor, así como la cuantía del interés de cada una de	

	esas personas o, en caso de no haber tales personas, la correspondiente declaración negativa.....	126
18.2.	Si los accionistas principales del emisor tienen distintos derechos de voto, o la correspondiente declaración negativa.....	126
18.3.	En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, declarar si el emisor es directa o indirectamente propiedad o está bajo control y quién lo ejerce, y describir el carácter de ese control y las medidas adoptadas para garantizar que no se abusa de ese control.....	126
18.4.	Descripción de todo acuerdo, conocido del emisor, cuya aplicación pueda en una fecha ulterior dar lugar a un cambio en el control del emisor.....	126
19.	OPERACIONES DE PARTES VINCULADAS	127
19.1.	Operaciones realizadas con los accionistas significativos	127
19.2.	Operaciones realizadas por los miembros del Consejo de Administración que a su vez son la alta dirección de ORYZON	129
19.3.	Operaciones realizadas entre personas, sociedades o entidades del grupo ..	129
20.	INFORMACIÓN FINANCIERA RELATIVA AL ACTIVO Y EL PASIVO DEL EMISOR, POSICIÓN FINANCIERA Y PÉRDIDAS Y BENEFICIOS	131
20.1.	Información financiera histórica	131
20.2.	Información financiera pro forma	151
20.3.	Estados financieros.....	151
20.4.	Auditoría de la información financiera histórica anual	151
20.5.	Edad de la información financiera más reciente	151
20.6.	Información intermedia y demás información financiera.....	151
20.7.	Política de dividendos.....	154
20.8.	Procedimientos judiciales y de arbitraje	154
20.9.	Cambios significativos en la posición financiera o comercial del emisor.....	154
21.	INFORMACIÓN ADICIONAL	155
21.1.	Capital social.....	155
21.2.	Estatutos y escritura de constitución	160
22.	CONTRATOS RELEVANTES.....	175

22.1.	Incluir un resumen de cada contrato importante, celebrado durante los dos (2) años inmediatamente anteriores a la publicación del documento de registro	175
22.2.	Contratos entre los accionistas de la Sociedad	175
23.	INFORMACIÓN DE TERCEROS, DECLARACIONES DE EXPERTOS Y DECLARACIONES DE INTERÉS	177
23.1.	Cuando se incluya en el documento de registro una declaración o un informe atribuido a una persona en calidad de experto, proporcionar el nombre de dicha persona, su dirección profesional, sus cualificaciones y, en su caso, cualquier interés importante que tenga en el emisor. Si el informe se presenta a petición del emisor, una declaración de que se incluye dicha declaración o informe, la forma y el contexto en que se incluye, y con el consentimiento de la persona que haya autorizado el contenido de esa parte del documento de registro	177
23.2.	En los casos en que la información proceda de un tercero, proporcionar una confirmación de que la información se ha reproducido con exactitud y que, en la medida en que el emisor tiene conocimiento de ello y puede determinar a partir de la información publicada por ese tercero, no se ha omitido ningún hecho que haría la información reproducida inexacta o engañosa. Además, el emisor debe identificar la fuente o fuentes de la información.....	177
24.	DOCUMENTOS PARA CONSULTA.....	178
25.	INFORMACIÓN SOBRE PARTICIPACIONES.....	179
26.	MEDIDAS ALTERNATIVAS DE RENDIMIENTO (APMs por sus siglas en inglés)	180
27.	DOCUMENTOS INCORPORADOS POR REFERENCIA.....	184
III.	GLOSARIO	185

I. FACTORES DE RIESGO

Antes de adoptar la decisión de invertir en la Sociedad, deben examinarse detenidamente los Factores de Riesgo que se enumeran a continuación, así como el resto de información contenida en el presente Documento de Registro. Cualquiera de estos riesgos podría provocar un impacto sustancial negativo en la situación financiera, los negocios o el resultado de explotación de ORYZON. Asimismo, debe tenerse en cuenta que dichos riesgos podrían afectar al precio de las acciones de la Sociedad, lo que podría ocasionar una pérdida total o parcial de la inversión realizada.

Asimismo, futuros factores de riesgo, actualmente desconocidos o no considerados como relevantes por ORYZON en el momento actual, también podrían afectar a la situación financiera, a los negocios o a los resultados de explotación de ORYZON.

1. FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS DEL EMISOR O DE SU SECTOR DE ACTIVIDAD

1.1. Riesgos específicos del emisor

1.1.1. Riesgo de no suscripción de acuerdos de licencia/no obtención de financiación

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en la concesión de acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta. La Sociedad tiene en fase de desarrollo tres (3) productos susceptibles de ser licenciados que están en fases clínica y preclínica del desarrollo de medicamentos. La cartera de proyectos de la Sociedad ha madurado significativamente desde la firma del Acuerdo en abril de 2014 con Roche, del que ha recuperado los derechos de desarrollo y comercialización de ORY-1001 en enero de 2018, teniendo la Sociedad capacidad jurídica sin restricciones para suscribir nuevos acuerdos sobre este compuesto.

A la fecha de registro del presente documento la Sociedad no ha suscrito nuevos acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta y tiene dos (2) compuestos en fase clínica: (i) ORY-1001, el compuesto más avanzado en oncología, en estudios de Fase I/IIa en leucemia aguda y SCLC; y (ii) ORY-2001, compuesto para enfermedades neurodegenerativas, en Fase IIa. Asimismo tiene un tercer compuesto en fase de desarrollo preclínico, ORY-3001, para el tratamiento de enfermedades no-oncológicas.

El modelo de negocio de la Sociedad se basa asimismo en el desarrollo de fármacos hasta Fase IIb, pudiendo optar a acuerdos de licencia en cualquiera de sus fases previas, preclínica, Fase I, Fase IIa y Fase IIb, aun cuando en todo caso de existir financiación disponible, la Sociedad podría llegar a desarrollar productos en alguna indicación que requiriese un reducido volumen de reclutamiento de pacientes hasta Fase III o incluso llegar por si sola a mercado.

Las licencias de productos aportan financiación a la Sociedad y permiten el desarrollo de productos en diferentes indicaciones. Cuanto mayor es la financiación, mayor es la capacidad de desarrollo de productos e indicaciones de estos. El desarrollo de productos requiere de inversiones a largo plazo que se financian mediante aportaciones de capital, endeudamiento bancario, ayudas públicas y privadas reembolsables o no reembolsables e ingresos procedentes de licencias.

El momento esperado para licenciar un producto es aquel en que se produce la intersección entre la oferta de licencia de ese producto por parte de la Sociedad, con el de la demanda de

ese mismo producto por compañías multinacionales farmacéuticas u otras biotecnológicas de mayor tamaño.

Según la fase en la que se encuentre el modelo de negocio, pueden o no existir productos licenciados, no siendo un riesgo la simple existencia o no de productos licenciados, sino la combinación de este factor con la existencia o no de financiación disponible. La financiación debe permitir la continuidad del desarrollo de los productos y la operativa ordinaria de la Sociedad. Así pues, el grado de riesgo estará directamente relacionado con la capacidad de financiación disponible, con lo que llegado un punto en el que no fuese posible alcanzar un acuerdo de licencia, según la financiación disponible en ese momento podría o no surgir la necesidad de realizar un acuerdo de licencia temprana de otros productos, acceder a financiación adicional mediante nuevo endeudamiento o financiación en capital, y a una redefinición, reorganización y ralentización en el desarrollo de productos o la discontinuidad operativa.

1.1.2. Recursos técnicos y humanos

1.1.2.1. *Accidentes que afecten a las instalaciones*

A pesar de las coberturas de seguros contratadas, si alguna de las instalaciones de la Sociedad sufre un accidente importante o se produce un funcionamiento erróneo de los equipos u otro evento inesperado (como por ejemplo un terremoto, incendio o explosión, etc.), los componentes que utiliza ORYZON para el desarrollo de su negocio podrían verse dañados. Además, la reanudación del desarrollo de los productos podría verse afectada por retrasos, en la medida en que fuese necesario obtener la preceptiva autorización para la reconstrucción de todas o parte de las instalaciones.

1.1.2.2. *Averías en los sistemas tecnológicos de información*

Las actividades de ORYZON dependen significativamente de los sistemas tecnológicos de información. Si la Sociedad sufriera una avería estructural de larga duración en sus sistemas que no fuera posible subsanar en el plazo de unos días, podría experimentar importantes alteraciones que afectarían a sus procesos de investigación.

1.1.2.3. *Personal científico altamente cualificado*

ORYZON se enfrenta a una competencia intensa de otras compañías, instituciones académicas, entidades gubernamentales y otras organizaciones, por lo que podría no ser capaz de atraer y retener a dicho personal cualificado. La pérdida de personal cualificado o la imposibilidad de atraer y retener al personal cualificado que se requiere para el desarrollo de sus actividades, puede tener un efecto negativo para el negocio.

Aunque la Sociedad ha realizado un esfuerzo en incrementar sus retribuciones al equipo directivo, existe un cierto desfase respecto a la capacidad retributiva de la gran empresa farmacéutica y ORYZON. Además de las connotaciones de este factor respecto a la capacidad de la Sociedad de incorporar talento externo, han de considerarse también los riesgos a los que la Sociedad debe hacer frente con la creciente visibilidad que está adquiriendo el proyecto ORYZON y, de forma concomitante, todos los miembros clave del equipo.

El riesgo descrito en el párrafo anterior fue mitigado por la Sociedad, entre otras medidas, con un plan de opciones sobre acciones de la misma, que estuvo disponible para todos los

ejecutivos no consejeros de ORYZON, quienes ejercieron sus correspondientes derechos a lo largo de los años 2016 y 2017. En la actualidad no existen directivos con derechos sobre dicho plan. Asimismo, cabe señalar que la Sociedad ha alcanzado un nivel de madurez y de compartimentalización funcional que le permite, en parte, contrarrestar este riesgo genérico ya que ORYZON no tiene una única “persona clave”. Adicionalmente D. Carlos Manuel Buesa Arjol y Dña. Tamara Maes tienen reconocido un ILP hasta el 31 de diciembre de 2019, siendo en su caso desembolsable en el año 2020, de alcanzarse los objetivos establecidos en el mismo.

1.1.3. Expansión internacional

ORYZON planea intensificar sus acciones comerciales en EEUU, reforzando diversas de sus actividades, incluyendo la interlocución con las autoridades regulatorias norteamericanas, como la FDA, el desarrollo de ensayos clínicos, la interacción y comunicación con inversores y el desarrollo de negocio. Para el desarrollo de estas actividades en su nivel adecuado de intensidad, la Sociedad precisará unos recursos financieros considerables.

Por otra parte, el plan de negocio de la Sociedad prevé la posibilidad de llevar a cabo, sobre todo a nivel internacional, operaciones corporativas con otras empresas biofarmacéuticas que dispongan de propiedad intelectual o tecnologías estratégicas y/o complementarias. Dichas operaciones corporativas requerirán, de aprobarse su ejecución, un importe considerable en recursos, conllevando una salida importante de caja, un incremento de la deuda financiera, la ejecución de ampliaciones de capital o una combinación de todas las opciones enunciadas.

1.1.4. Riesgo país

Como consecuencia de la intensificación de los acontecimientos políticos acontecidos en la Comunidad Autónoma de Cataluña a lo largo del cuarto trimestre de 2017, se establecieron diversas medidas tendentes a la mitigación de riesgos derivados de dicha inestabilidad, tales como el traslado del domicilio social a Madrid, en la Carrera de San Jerónimo 15, 28014, la deslocalización de los sistemas de *backup* informáticos y la diversificación territorial de recursos financieros y suministradores claves para mitigar el riesgo de concentración geográfica. Las instalaciones dedicadas a laboratorios se hallan en la Calle Sant Ferran, 74, Cornellà de Llobregat (Barcelona).

1.2. Riesgos derivados del sector

1.2.1. Sector de actividad altamente regulado

El sector de la biotecnología está sujeto a una exhaustiva regulación en todas las jurisdicciones en las que opera, así como a incertidumbres de carácter regulatorio. Cualquier cambio en las leyes y regulaciones que afecten a dicho sector, podría afectar adversamente al negocio de ORYZON, a su situación financiera y a su cuenta de resultados, así como a la planificación, ejecución y financiación de la actividad de I+D y a las ayudas financieras y fiscales que recibe.

El desarrollo de compuestos en el ámbito farmacéutico presenta incertidumbres inherentes a la actividad de I+D, ya que para pasar de la fase de desarrollo preclínico a la primera fase clínica y, una vez en ésta, para avanzar en las sucesivas fases clínicas, se exige la presentación de dossieres revisados por los organismos competentes. Dichos organismos deciden en parte la superación o no de una fase en función de criterios técnicos y de seguridad.

A su vez, la regulación y las exigencias de obtención de determinados datos en los ensayos clínicos pueden verse modificadas por las autoridades regulatorias nacionales e internacionales y suponer un impacto material sobre las expectativas temporales de inversión y, en último término, sobre la viabilidad de los productos de la Sociedad. ORYZON reduce estos riesgos: (i) realizando una comparación de los diseños clínicos de productos similares en las diferentes indicaciones (*benchmarking*); (ii) solicitando el consejo externo de especialistas privados y empresas especializadas en aspectos regulatorios; y (iii) entablando un diálogo abierto y constructivo con las agencias reguladoras, incluyendo la presentación de consultas vinculantes.

1.2.2. Dependencia de la Sociedad de terceros para el desarrollo de sus productos

La principal misión de ORYZON consiste en el desarrollo de productos de terapia. La Sociedad ha venido realizando esta actividad en alianza con socios y más recientemente por su propia cuenta, con medios propios y de terceros subcontratados. De esta forma, el *pipeline* u oportunidades de negocio de ORYZON podrían comprender productos tanto en co-desarrollo como propios.

Los ensayos clínicos se sustentan en *clinical research organizations*, quienes realizan la implementación, el seguimiento y el control operacional y de calidad del ensayo clínico, y son únicas para cada ensayo clínico, lo que supone un riesgo de concentración. La Sociedad mitiga este riesgo de concentración con la subcontratación directa de actividades, como por ejemplo analíticas y estudios de imagen.

A pesar de que la Sociedad consiga avanzar sus distintos proyectos hasta una etapa en la que estén en disposición de ser licenciados, existe el riesgo de que la Sociedad no encuentre o se demore en encontrar terceros con los que suscribir los correspondientes acuerdos de licencia en condiciones satisfactorias para la Sociedad.

1.2.3. Dependencia de la Sociedad en los resultados de las pruebas clínicas

Los productos de terapia que desarrolla la Sociedad están sujetos a riesgos específicos de fracaso inherentes al desarrollo de productos terapéuticos. Tanto los productos en co-desarrollo como los propios requieren estudios preclínicos y ensayos clínicos en voluntarios sanos y/o en pacientes, así como aprobaciones regulatorias de diversa envergadura y exigencia.

Una manera de atenuar el riesgo inherente a estos proyectos es incrementar el número de los mismos para compensar el porcentaje de éxito y consecución del *pipeline*, a través de la diversificación de dianas y moléculas y de las indicaciones en las que se prueba cada una de las moléculas. La Sociedad ha apostado con especial énfasis en el proyecto ORY-2001 de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en sendos ensayos clínicos de Fase IIa de ORY-2001 en esclerosis múltiple (SATEEN) y Alzheimer (ETHERAL). Asimismo, como resultado de la investigación básica se está avanzando en la comprensión del mecanismo de acción de ORY-2001 y su potencial impacto en otras enfermedades neurodegenerativas y también psiquiátricas, por lo que la Sociedad evaluará la extensión del desarrollo de este producto en nuevos ensayos clínicos en función de las capacidades financieras y del panorama competitivo en las diferentes indicaciones.

Por otro lado, ORYZON continúa avanzando en el desarrollo clínico de ORY-1001 en leucemia aguda y en SCLC. Esta molécula tiene previsto iniciar en los próximos meses sendos ensayos clínicos de Fase IIa en LMA (ALICE) y en SCLC (CLEPSIDRA).

Asimismo, ORYZON dispone de una tercera molécula denominada ORY-3001 que fue designada como candidato preclínico a mediados del año 2016 y que ha presentado datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme. El resto de los productos del *pipeline* está en fase más temprana y resulta difícil prever la conclusión de los estudios preclínicos. Asimismo, la decisión de iniciar la fase preclínica regulatoria y los estudios clínicos dependerá tanto del éxito del programa interno como de la evaluación del estado de los programas de desarrollo de los competidores. La Sociedad está en un proceso de *scouting* o exploración para incorporar eventualmente más proyectos epigenéticos que complementen el *pipeline*.

1.2.4. Eliminación o reducción de incentivos fiscales y/o subvenciones

1.2.4.1. *Subvenciones*

La financiación de las actividades de I+D depende en parte de organismos públicos y de la existencia de asignaciones presupuestarias decididas, en algunos casos, cada año y no de forma plurianual. Algunas de las fuentes de financiación de la Sociedad son las subvenciones, ayudas reembolsables y préstamos concedidos por organismos públicos, dependiendo también las actividades de I+D en parte de fondos privados. La eliminación o reducción de subvenciones puede provocar que ORYZON deba dedicar recursos adicionales a sus actividades de I+D, lo que podría afectar adversamente a la situación financiera, cuenta de resultados y al balance de la Sociedad. Para limitar este riesgo, la Sociedad acude a diversas fuentes de financiación, priorizando la solicitud de financiación a través de programas de carácter internacional que, por su naturaleza, están menos expuestos a reducciones bruscas en sus asignaciones presupuestarias.

1.2.4.2. *Deducciones fiscales*

La legislación española establece que determinados gastos de I+D permitan la generación de deducciones en la cuota del impuesto sobre sociedades. Desde el ejercicio 2013 se puede optar por la monetización fiscal de dichas deducciones bajo el cumplimiento de una serie de requisitos (entre ellos la pérdida de un 20% de la deducción, la reinversión de las cantidades monetizadas, el mantenimiento de la plantilla media, etc.). En este sentido, ORYZON podría optar por la monetización de las deducciones en la cuota del impuesto sobre sociedades en concepto de I+D. Asimismo, las ventajas fiscales actuales para las empresas de biotecnología existen en virtud de normas presentes y pasadas susceptibles de modificación y/o derogación.

1.2.5. Competencia en el sector biotecnológico

La entrada de nuevos competidores en el sector del mercado en el que se encuentra ORYZON puede afectar a la estrategia de crecimiento prevista.

El sector biotecnológico y sus múltiples modelos de negocio se caracterizan por una muy rápida evolución y una competencia intensa. Entre los competidores de ORYZON se incluyen de forma no extensiva las compañías farmacéuticas clásicas de desarrollo químico y las biofarmacéuticas y las compañías biotecnológicas que exploran los mismos fines que ORYZON, así como aquellas que desarrollan nuevas plataformas tecnológicas. Muchos de los competidores de ORYZON poseen recursos financieros, tecnológicos y de marketing superiores

a los de la Sociedad. Además, algunos de los competidores de ORYZON han realizado ya alianzas con compañías grandes y consolidadas que financian y apoyan sus programas, algunos de los cuales pueden llegar a ser en un futuro competidores de los programas de la Sociedad. En este sector, el primer producto en llegar al mercado para una determinada necesidad clínica adquiere a menudo una ventaja competitiva significativa respecto a los productos competidores que se introducen posteriormente. Adicionalmente, existe el riesgo de que la competencia introduzca con éxito productos basados en otras aproximaciones tecnológicas diferentes tales como anticuerpos, tecnologías de terapia celular, terapia génica u otras que, por su mayor eficacia, menor coste o, simplemente por el hecho de haber alcanzado antes el mercado, disminuyan el potencial comercial de los productos desarrollados o en desarrollo por ORYZON.

Este tipo de riesgo, genérico e inherente a todos los actores del sector, solo se puede mitigar realizando una adecuada y exhaustiva vigilancia tecnológica, científica y de negocio que intente dotar a la dirección de la Sociedad de información útil en tiempo real. Para ello se realiza de forma continua un barrido de inteligencia competitiva a tres (3) niveles:

- *Scouting* científico mediante la lectura de las principales revistas científicas de los campos relevantes de actividad de la Sociedad y asistencia a congresos y jornadas científicas especializadas.
- Análisis del mapa de propiedad industrial relevante en las diferentes áreas de desarrollo de la Sociedad.
- Análisis de los acuerdos cerrados entre las diferentes compañías biotecnológicas y farmacéuticas, como indicadores de las tendencias y reagrupaciones dentro del sector.

El objetivo de este barrido es detectar aquellas amenazas que pueden poner en peligro el futuro comercial o tecnológico de los proyectos en marcha y poner de relieve los desarrollos del sector y, especialmente, de la competencia para poder en su caso tomar las decisiones oportunas: detener el proyecto, modificarlo, acelerarlo, entrar en alianzas con la competencia, etc.

Además, la Sociedad intenta minimizar su riesgo de llegada a mercado frente a desarrollos de la competencia tejiendo una red de alianzas con diferentes empresas de mayor tamaño que pueden jugar el papel de *safe-harbours* o puerto seguro en escenarios adversos. En este sentido, el modelo de negocio de la Sociedad se basa en mantener alianzas estratégicas con grupos farmacéuticos y/o empresas biotecnológicas de menor, igual o mayor tamaño, tanto nacionales como internacionales, para el desarrollo de proyectos conjuntos.

1.2.6. Riesgos relativos a la propiedad intelectual e industrial

El campo de propiedad industrial de biomarcadores, la tecnología de aplicación de DNA-chips, el desarrollo de inhibidores farmacológicos y, en general, todas las aplicaciones de la plataforma tecnológica que utiliza la industria farmacéutica son sumamente complejas y matriciales. En ciertas ocasiones es difícil determinar con certeza quién es el propietario de determinada tecnología y los litigios para aclarar la propiedad son un elemento no infrecuente en el paisaje del sector.

ORYZON tiene una situación muy favorable en su cartera de patentes con treinta y dos (32) familias de patentes a fecha actual, veintisiete (27) de ellas relativas a la diana farmacéutica LSD1 y las cinco (5) restantes sobre otras dianas epigenéticas, habiendo sido concedidas algunas de ellas en EEUU y otros países. Los estudios de la Sociedad a nivel de *freedom to operate* o libertad de operación no han detectado que la Sociedad incurra en infracción de patentes o derechos de terceros. No obstante, ORYZON no puede garantizar que sus solicitudes de patente en trámite se vayan a conceder o que sus patentes presentes o futuras no vayan a ser objeto de oposiciones o acciones de nulidad por parte de terceros, ni que la Sociedad no vaya a ser objeto de acciones litigiosas por terceras partes que posean patentes concedidas o solicitadas cuya existencia haya pasado inadvertida a la Sociedad. La posible resolución contraria a los intereses de ORYZON podría comportar serios efectos adversos al negocio de la misma.

Para contrarrestar este escenario, ORYZON ha incorporado desde hace tiempo una dirección de propiedad industrial interna, siendo una de las pocas compañías biotecnológicas españolas que ha hecho una apuesta por internalizar un área clave en el desarrollo del negocio. La Sociedad elabora mapas de propiedad industrial para los desarrollos tecnológicos en los que está inmersa, de forma que se puedan identificar y minimizar tales riesgos. En especial, se intenta siempre que sea posible, buscar alternativas que confieran *freedom to operate*. Adicionalmente, la Sociedad externaliza parte de este trabajo en despachos especializados en patentes, de reconocido prestigio en Europa y EEUU. Por otra parte, la Sociedad tiene la política de adquirir las licencias de uso de tecnologías claves para sus desarrollos y no llevar a cabo nunca actuaciones inadecuadas en el uso de la tecnología de terceros.

1.2.7. Responsabilidades

Las actividades de ORYZON están expuestas a los riesgos de responsabilidad civil inherentes a la investigación, el desarrollo preclínico y clínico, producción, comercialización y uso de productos terapéuticos humanos, incluso en el caso de que la comercialización de productos fuera realizada por terceros licenciatarios.

La Sociedad ha contratado, de acuerdo con la legislación vigente, seguros de responsabilidad civil en relación con todas las pruebas clínicas que realiza. A pesar de haber dimensionado de forma prudente las coberturas de los citados seguros, la Sociedad no puede asegurar que la cobertura aseguradora, actual o futura, sea la adecuada ni que la actividad o la situación financiera de ORYZON no puedan verse afectadas por una demanda de responsabilidad civil por producto u otro tipo de reclamación.

1.3. Riesgos financieros y de mercado

1.3.1. Riesgos financieros

El desarrollo de los objetivos de la Sociedad implica que el uso de los recursos financieros será dedicado, entre otros, a actividades de I+D y desarrollo farmacéutico (interno y externalizado), a los costes fijos de estructura (salarios y equipamientos), así como a servicios regulatorios, legales y financieros. La Sociedad mantiene, además, una elevada externalización a través de un conjunto de CROs internacionales que proporcionan a ORYZON flexibilidad en la gestión de los gastos e inversiones y permite limitar o eliminar el nivel de gastos de la Sociedad, si esto fuera necesario. Debido a que los productos de la Sociedad se encuentran en diferentes estadios de desarrollo clínico y preclínico y el resultado para cada uno de ellos tiene incertidumbres técnicas, no es posible establecer con precisión las inversiones necesarias para

completar con éxito las diferentes etapas. Para minimizar este riesgo, la Sociedad hace un *scouting* del nivel promedio de estas inversiones en la industria internacional con el objeto de tener las mejores previsiones posibles y compartimentaliza y segmenta al máximo el desarrollo de los programas con el objetivo de tener puntos intermedios de evaluación y corrección técnica y financiera.

A medida que la Sociedad continúa expandiéndose, la capacidad de gestionar este crecimiento podría representar un desafío cada vez mayor. En el caso de que el aumento de los ingresos no sea al menos proporcional al incremento de los costes asociados a dicho crecimiento, los márgenes de explotación y beneficios se verían perjudicados.

A fecha de hoy y de no producirse hechos sobrevenidos, la Sociedad tiene recursos en caja para acometer sus gastos e inversiones en el corto y en el medio plazo. ORYZON tiene diversos proyectos con subvenciones o ayudas públicas reembolsables que sufragan de forma parcial, entre otros, costes relativos a personal y estudios subcontratados de I+D.

No obstante, las necesidades de capital de ORYZON en el futuro dependen de la evolución de sus actividades de investigación, de la fecha en que sean obtenidas, en su caso, las autorizaciones administrativas necesarias y otras potenciales restricciones que la Sociedad no controla. Por tanto, es posible que si alguno de estos factores fuese negativo, los ingresos previsibles de la Sociedad podrían no ser suficientes para sufragar las operaciones exigiendo la asignación de nuevos fondos, los cuales procederían o bien de endeudamiento bancario, de nuevas ampliaciones de capital o de otras fuentes de financiación externas.

En este sentido, en el supuesto de que las ampliaciones de capital tuvieran que llevarse a cabo en momentos adversos de mercado, la participación accionarial de los accionistas de ORYZON podría verse diluida si dichas ampliaciones se llevan a cabo con exclusión del derecho de suscripción preferente, no viéndose compensada dicha dilución por el incremento de valor de la Sociedad.

A su vez, en determinados escenarios desfavorables, podría ocurrir que los acuerdos futuros de colaboración de los nuevos productos se realizasen en condiciones de estrés y la menor capacidad de negociación derivase en una mayor concesión de derechos económicos que los estimados como estándar de mercado por la Sociedad.

Finalmente, si la Sociedad fuera en el futuro incapaz de obtener fondos adicionales en condiciones aceptables, podría verse obligada a retrasar, limitar, reducir o incluso terminar el desarrollo de sus productos o la comercialización de los mismos.

1.3.2. Competidores con mayores recursos

La estructura de la Sociedad es de reducido tamaño en comparación con sus competidores internacionales y esto supone que las capacidades de la competencia pueden erosionar la ventaja competitiva de la que pueda disponer ORYZON y en último término el potencial de los programas. Para mitigar parcialmente esta situación la Sociedad mantiene una estructura de costes competitiva y hace énfasis en una mayor capacidad de coadyuvar financieramente con recursos públicos en el desarrollo de moléculas, ensayos clínicos y otros trabajos de desarrollo necesarios para las solicitudes regulatorias. Si la Sociedad fracasase en el mantenimiento de su posición competitiva, el negocio, situación financiera y cuenta de resultados podrían verse adversamente afectados de manera sustancial.

1.3.3. Riesgo de tipo de cambio y de tipo de interés

Una parte del plan de negocio de ORYZON está sustentado en la internacionalización de la Sociedad y en la ejecución de programas y actuaciones fuera de la eurozona, por lo tanto, parte de su negocio se llevará a cabo en divisas extranjeras, con el consiguiente riesgo por la evolución de la divisa que corresponda respecto del euro.

Actualmente, ORYZON no tiene contratados instrumentos de cobertura del riesgo de tipo de cambio. No obstante, variaciones significativas en el valor del dólar de EEUU respecto del euro tan sólo afectarían a las transacciones suscritas con suministradores, si bien podrían tener un impacto significativo de producirse ingresos derivados de futuros contratos de licencia.

En relación con el riesgo por tipo de interés a 31 de diciembre de 2017, la financiación externa se encuentra distribuida en un 78% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito y en un 22% en otros pasivos financieros, principalmente procedentes de financiaciones públicas correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% o 1%. A 31 de diciembre de 2017, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés que cubran de forma relevante dicho riesgo, siendo el riesgo de tipos de interés moderado, pues el 22% de préstamos presentaban un tipo de interés fijo en un rango comprendido entre 0% y 1% y el 78% restante presentaban un tipo de interés variable medio del 2,6%.

En la deuda con entidades de crédito se incluye un préstamo con vencimiento final en el año 2020 y con un tipo de interés fijo del 1,8% pero con un derivado implícito que sólo se liquidaría en caso de cancelación anticipada o alteración de los plazos o importes de las cuotas de amortización del préstamo. No es intención de la Sociedad ejercer esta cancelación anticipada por lo que los estados financieros no incluyen importe alguno en relación con este derivado.

El tipo de interés medio correspondiente a la totalidad de los préstamos pendientes de amortizar a 31 de diciembre de 2017 ascendía al 2,11% (2,11% a 31 de diciembre de 2016).

El análisis de sensibilidad a efectos de tipos de interés sobre saldos pendientes de amortizar, para un periodo de doce (12) meses, con respecto al 31 de diciembre de 2017 y al 31 de diciembre de 2016, implica una variación incremental de 140 y 210 miles de euros respectivamente, por cada 100 puntos porcentuales de incremento de tipos de interés, aplicables sobre los tipos variables y sometidos a posibles impactos negativos.

II. INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR

1. PERSONAS RESPONSABLES

1.1. Identificación de las personas responsables del Documento de Registro

D. Carlos Manuel Buesa Arjol, en nombre y representación de ORYZON, en virtud del poder otorgado por el Consejo de Administración de la Sociedad, con fecha 19 de febrero de 2018, y que fue elevado a público mediante escritura otorgada ante la Notario Dña. Eloísa López-Monís Gallego con fecha 4 de junio de 2018 y, con el número 1.069 de su protocolo.

1.2. Declaración de las personas responsables del Documento de Registro

D. Carlos Manuel Buesa Arjol, en la representación que le ha sido conferida, declara que, tras actuar con una diligencia razonable para garantizar que así es, la información contenida en el Documento de Registro es, según su conocimiento, conforme a los hechos y no incurre en ninguna omisión que pudiera afectar a su contenido.

2. AUDITORES DE CUENTAS

2.1. Nombre y dirección de los auditores del emisor para el período cubierto por la información financiera histórica (así como su afiliación a un colegio profesional)

GRANT THORNTON, S.L.P. con domicilio social en Avenida Diagonal 615, 08028 Barcelona, con Código de Identificación Fiscal B-08914830 e inscrito en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO231 ha auditado las cuentas anuales de la Sociedad correspondientes a los ejercicios anuales terminados el 31 de diciembre de 2015, 2016 y 2017.

Asimismo, con fecha 4 de abril de 2018 la Junta General Ordinaria nombró como auditor de cuentas de la Sociedad a la compañía DELOITTE, S.L., con domicilio social en Madrid, Plaza Pablo Ruiz Picasso 1, 28020, Torre Picasso, con Código de Identificación Fiscal B-79104469 e inscrita en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO692 para llevar a cabo la auditoría de los ejercicios 2018, 2019 y 2020.

2.2. Si los auditores han renunciado, han sido apartados de sus funciones o no han sido redesignados durante el período cubierto por la información financiera histórica, proporcionarán los detalles si son importantes

La Junta General de accionistas de la Sociedad, en su reunión celebrada el 3 de noviembre de 2015 acordó nombrar como auditores externos de la Sociedad para los ejercicios correspondientes a los años 2015, 2016 y 2017 a GRANT THORNTON, S.L.P. En este sentido, GRANT THORNTON, S.L.P. no ha renunciado ni ha sido apartado de sus funciones durante el período cubierto por la información financiera histórica a la que hace referencia el presente Documento de Registro.

3. INFORMACIÓN FINANCIERA SELECCIONADA

3.1. Información financiera histórica seleccionada relativa al emisor, que se presentará para cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica, y cualquier período financiero intermedio subsiguiente, en la misma divisa que la información financiera

A continuación se incluyen las cifras clave que resumen la situación financiera de la Sociedad y su evolución durante el período cubierto por la información financiera histórica. Estas cifras se han obtenido de los estados financieros de la Sociedad para los ejercicios finalizados a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015 auditados por parte de GRANT THORNTON, S.L.P.

La información contenida en este apartado debe leerse conjuntamente con la información financiera incluida en el apartado 20 de la Sección II del presente documento.

Balance

A continuación se presenta una tabla con las principales magnitudes del balance del Emisor:

Balance					
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015	Var. 16-17	Var. 15-16
Inmovilizado intangible	22.457.756	18.810.398	15.188.231	19,4%	23,8%
Resto activo no corriente	2.455.889	2.458.372	2.862.099	(0,1)%	(14,1)%
Activo no corriente	24.913.645	21.268.770	18.050.330	17,1%	17,8%
Activo corriente	36.130.093	28.475.457	22.680.560	26,9%	25,6%
Total activo	61.043.737	49.744.228	40.730.890	22,7%	22,1%
Patrimonio neto	34.432.020	22.728.779	27.592.947	51,5%	(17,6)%
Pasivo no corriente	17.915.474	19.418.941	7.841.016	(7,7)%	147,7%
Pasivo corriente	8.696.243	7.596.508	5.296.927	14,5%	43,4%
Total patrimonio neto y pasivo	61.043.737	49.744.228	40.730.890	22,7%	22,1%

Cuenta de pérdidas y ganancias

A continuación se presenta una tabla con las principales magnitudes de la cuenta de pérdidas y ganancias del Emisor:

Cuenta de pérdidas y ganancias					
€	2017	2016	2015	Var. FY16-17	Var. FY15-16
Importe neto de la cifra de negocios	16.764	735.312	4.253.586	(97,7)%	(82,7)%
(*) Resultado de explotación antes de amortizaciones y deterioros	(3.497.502)	(3.721.243)	687.971	(6,0)%	(640,9)%
Resultado de explotación	(4.324.240)	(4.577.673)	(232.933)	(5,5)%	1.865,2%
Resultado financiero	(927.961)	(902.159)	(722.018)	2,9%	24,9%
Resultado antes de impuestos	(5.252.201)	(5.479.832)	(954.951)	(4,2)%	473,8%
Resultado del ejercicio	(5.197.159)	(5.448.257)	(991.903)	(4,6)%	449,3%

(*)La Sociedad presenta APMs conforme a lo indicado en el apartado 26 de la Sección II del presente documento.

3.2. Datos comparativos de la información financiera seleccionada relativa a periodos intermedios

A continuación se incluyen las cifras clave que resumen la situación financiera de la Sociedad durante el periodo intermedio finalizado el 31 de marzo de 2018, sobre las que no se ha emitido informe de auditoría. La información contenida en este apartado debe leerse conjuntamente con la información financiera incluida en el apartado 20.6 de la Sección II del presente documento.

Balance

Balance			
€	31.03.2018	31.12.2017	Var %
Inmovilizado intangible	24.234.680	22.457.756	7,9%
Resto activo no corriente	2.433.459	2.455.889	(0,9)%
Activo no corriente	26.668.139	24.913.645	7,0%
Activo corriente	32.352.699	36.130.093	(10,5)%
Total activo	59.020.838	61.043.737	(3,3)%
Patrimonio neto	33.283.560	34.432.020	(3,3)%
Pasivo no corriente	15.731.550	17.915.474	(12,2)%
Pasivo corriente	10.005.728	8.696.243	15,1%
Total patrimonio neto y pasivo	59.020.838	61.043.737	(3,3)%

Cuenta de pérdidas y ganancias

Cuenta de pérdidas y ganancias			
€	2018 (3m)	2017 (3m)	Var %
Importe neto de la cifra de negocios	-	16.764	(100,0)%
(*)Resultado de explotación antes de amortizaciones y deterioros	(584.530)	(731.142)	(20,1)%
Resultado de explotación	(618.993)	(938.848)	(34,1)%
Resultado financiero	(363.843)	(373.586)	(2,6)%
Resultado antes de impuestos	(982.836)	(1.312.434)	(25,1)%
Resultado del ejercicio	(1.024.242)	(1.288.490)	(20,5)%

(*)La Sociedad presenta APMs conforme a lo indicado en el apartado 26 de la Sección II del presente documento.

4. FACTORES DE RIESGO

La información relativa a los riesgos que afectan al Emisor figura en la Sección I anterior del presente documento, relativa a los Factores de Riesgo.

5. INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR

5.1. Historia y evolución del emisor

5.1.1. Nombre legal y comercial del emisor

La denominación social completa de la Sociedad es ORYZON GENOMICS, S.A.

5.1.2. Lugar de registro del emisor y número de registro

La Sociedad figura inscrita en el Registro Mercantil de Madrid, al Tomo 36.553, Folio 133, Hoja M-656.493. El número de identificación fiscal es A-62291919 y su código LEI 95980063R15RDF29DK13.

5.1.3. Fecha de constitución y período de actividad del emisor, si no son indefinidos

La Sociedad fue constituida por tiempo indefinido por D. Carlos Manuel Buesa Arjol y Dña. Tamara Maes, mediante escritura otorgada en Barcelona, el 2 de junio de 2000, ante el Notario D. Miguel Tarragona Coromina, con la denominación de ORYZON GENOMICS, S.L., con el número 2.516 de su protocolo.

La Sociedad, mediante escritura otorgada el 20 de noviembre de 2002, ante el Notario de Barcelona D. José María Costa Torres, con el número 2.713 de su protocolo, se transformó en sociedad anónima.

5.1.4. Domicilio y personalidad jurídica del emisor, legislación conforme a la cual opera, país de constitución, y dirección y número de teléfono de su domicilio social (o lugar principal de actividad empresarial si es diferente de su domicilio social)

5.1.4.1. *Domicilio y personalidad jurídica*

ORYZON tienen su domicilio social en la provincia de Madrid, en la Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014. No obstante, se hace constar que con anterioridad el domicilio social de ORYZON se situaba en la calle Sant Ferran, nº 74, 08940, Cornellà de Llobregat, Barcelona. El domicilio social fue trasladado por acuerdo del Consejo de Administración de ORYZON adoptado en su reunión de fecha 2 de octubre de 2017, que fue elevado a público en virtud de escritura otorgada ante el Notario de Madrid, D. Carlos de Prada Guaita, el día 4 de octubre de 2017, con el número 1.492 de protocolo.

La Sociedad es de nacionalidad española, tiene carácter mercantil y reviste la forma jurídica de sociedad anónima. En consecuencia, está sujeta a la regulación establecida por la Ley de Sociedades de Capital y demás legislación concordante, así como a la regulación específica de su sector de actividad.

El teléfono de contacto para accionistas e inversores es: (+34) 93 70 74 100

E-mail: accionistas@oryzon.com

Página web: www.oryzon.com

5.1.4.2. Marco regulatorio

De conformidad con lo previsto en el artículo 2 de los Estatutos Sociales, la Sociedad puede dedicarse, de forma muy amplia, a las siguientes actividades:

- El descubrimiento, desarrollo y aplicación de biomarcadores y herramientas genómicas, moleculares y genéticas para la obtención de productos de medicina personalizada o la obtención de organismos modificados de interés farmacéutico, industrial o agronómico.
- La realización de análisis clínicos en los campos del diagnóstico y pronóstico en humanos o en otros organismos de interés sanitario o industrial.
- La prestación de servicios de investigación científica diversos, tales como farmacológicos, químicos, biológicos, industriales, alimenticios, etc. de interés en seres humanos, animales y organismos o sistemas modelo.
- El desarrollo de moléculas químicas, péptidos, proteínas o anticuerpos con aplicaciones terapéuticas en humanos y otros organismos y la investigación clínica de nuevas terapias en humanos.
- El estudio, investigación, desarrollo, descubrimiento de nuevos fármacos, prestación de servicios de consultoría y de asesoramiento científico técnico o empresarial en el ámbito de la biotecnología, farmacia y medicina.
- La fabricación en general de herramientas de software para el uso diagnóstico, de productos sanitarios de diagnóstico in vitro y de productos terapéuticos de salud humana.

No obstante lo anterior, el objeto social y fines del Emisor han estado centrados en los últimos años, y así se contempla en su plan de negocio futuro, en el estudio, investigación, desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos mediante el desarrollo de moléculas químicas con aplicaciones terapéuticas en humanos y la investigación clínica en humanos de nuevas terapias con estas moléculas. El campo de actividad de la Sociedad se centra de forma preferencial en el área de la epigenética en diversas indicaciones, con especial énfasis en oncología y en enfermedades neurodegenerativas. La Sociedad podrá apoyarse de forma selectiva en alianzas con instituciones académicas y otras empresas para explorar el potencial de fármacos epigenéticos en otras indicaciones (como por ejemplo las enfermedades virales o inflamatorias).

Todas estas actividades se encuentran sujetas a regímenes jurídicos que modulan y condicionan el funcionamiento de la Sociedad. A continuación, se enumera el marco regulador al que han de someterse las citadas actividades.

5.1.4.2.1. Legislación española

- Marco legislativo de medicamento de uso humano:
 - Ley 28/2009, de 30 de diciembre, de modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
 - Corrección de errores del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
 - Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
 - Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
 - Real Decreto 686/2013, de 16 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
 - Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.
 - Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
 - Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre sobre distribución de medicamentos de uso humano.
- Marco legislativo ensayos clínicos con medicamentos de uso humano:
- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España, versión 9, del 22 de febrero de 2018, publicado el 19 de marzo de 2018.
 - Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
 - Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el

comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación, modificado por la Disposición Final Primera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano.

- Orden SCO/362/2008, de 4 febrero 2008 que modifica la Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de BPC y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.
- Resolución de 16 de octubre de 2009, de la Subsecretaría, por la que se autoriza la presentación a través del registro electrónico del departamento de determinados escritos, comunicaciones y solicitudes relativos a ensayos clínicos con medicamentos dirigidos a Comités Éticos de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Anexo VIII C: Instrucciones para la actualización del apartado Protección de Datos Personales en la hoja de información al sujeto (HIP/CI) en lo relativo al Reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos, Versión de 16 de mayo de 2018 (fecha de publicación 21 de mayo de 2018).

- Otra normativa aplicable:

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.
- Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente.

5.1.4.2.2. *Legislación europea*

- Directiva 2005/28/CE que establece los principios y directrices detalladas de las BPC respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos (transpuesta en España mediante Orden SCO 256/2007 de 5 de febrero, modificada mediante la Orden SCO/362/2008, de 4 de febrero).
- Declaración de Helsinki-Fortaleza, Brasil, octubre 2013, Convenio de Oviedo, del 4 abril 1997 sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE de 20 octubre 1999, Informe Belmont, de 18 abril 1979 sobre principios éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación y Código de Núremberg (1946).
- Directiva 2004/27/EC transpuesta en España mediante el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, que regula la autorización, registro y dispensación de los medicamentos de uso humano.
- Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la

Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

- Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2012 por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a la farmacovigilancia.
- Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.
- Reglamento (UE) nº 1027/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2012 por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 726/2004 en lo referente a la farmacovigilancia.
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).

- Normativa relativa a medicamentos huérfanos o ensayos clínicos en niños:

- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.
- Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.
- Reglamento (CE) nº 1902/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 por el que se modifica el Reglamento (CE) Nº 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos.
- Reglamento (CE) nº 1394/2007, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) Nº 726/2004.

- Reglamentos de ensayos clínicos en Europa:

- Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE Texto pertinente a efectos del EEE.
- Corrección de errores del Reglamento (UE) Nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

- Reglamento de Ejecución (UE) 2015/292 de la Comisión, de 24 de febrero de 2015, por el que se aprueba el uso de dióxido de carbono como sustancia activa en biocidas del tipo de producto 15 (texto pertinente a efectos del EEE).
- Las directivas y reglamentos en cuestiones como la farmacovigilancia que afectan tanto a pre-comercialización (ensayos clínicos) como post-comercialización son:
 - Reglamento (UE) nº 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) nº 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) nº 1394/2007, sobre medicamentos de terapia avanzada.
 - Reglamento de Ejecución (UE) nº 520/2012 de la Comisión, de 19 de junio de 2012, sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

5.1.4.2.3. *Legislación de EEUU*

- *The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (chapter V and others) and subsequent amending statutes, codified into Title 21 Chapter 9 of the United States Code and Chapter 1 food and drug administration department of health and human services subchapter A, general.*
- *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.*
- *The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA).*

5.1.5. Acontecimientos importantes en el desarrollo de la actividad del emisor

5.1.5.1. *ORYZON de 2000 a 2008*

Inicialmente, la Sociedad nació como una compañía basada en una plataforma genómica con la misión de identificar biomarcadores genéticos y proteicos que tuvieran utilidad agrícola, industrial o médica. Esta identificación de biomarcadores se realizaba (y se realiza en la actualidad) mediante una plataforma tecnológica basada en la genómica, proteómica y bioinformática. La horizontalidad de esta plataforma permitía a la Sociedad realizar programas selectivos de servicios en otros campos e ir avanzando en programas propios. Por este motivo, los ejes de generación de ingresos de la Sociedad en el periodo 2000-2008 fueron básicamente dos (2):

- Ingresos por servicios externos de I+D y de diagnóstico a la industria farmacéutica y agroalimentaria o por actividades directas de comercialización de la cartera de productos diagnósticos; y
- Desarrollo y comercialización (directa o indirecta vía licencia) de productos y soluciones diagnósticas y de pronóstico propias en enfermedades oncológicas y neurodegenerativas.

A nivel financiero, ORYZON obtuvo sus primeros recursos financieros en sendas rondas de financiación cubiertas por inversores privados en los años 2001 y 2002. A principios de 2003, la Sociedad incorporó a su accionariado a una sociedad de capital riesgo (NAJETI CAPITAL, S.C.R., S.A., actualmente denominada NAJETI CAPITAL, S.A.), inversión que permitió financiar un primer salto cualitativo en ORYZON. En este sentido, NAJETI CAPITAL, S.C.R., S.A., adquirió en virtud de un aumento de capital, acciones representativas del 28% del capital social de ORYZON por importe de 800.043,90 euros. A la fecha de registro del presente documento, NAJETI CAPITAL, S.A. no participa en el capital social de ORYZON. Por otra parte, en el año 2006, en virtud del aumento de capital aprobado por la Junta General Ordinaria de ORYZON el 15 de junio de 2006, GRUPO FERRER INTERNACIONAL, S.A. adquirió una participación minoritaria del 3,93% en ORYZON por un importe de 600.052,92 euros. En la actualidad el GRUPO FERRER INTERNACIONAL, S.A. no participa en el capital social de ORYZON.

La Sociedad tuvo desde sus inicios una sólida trayectoria de alianzas tanto a nivel nacional como internacional, participando en diferentes consorcios e incluso liderando proyectos a nivel europeo.

ORYZON participó en ese periodo en varios CENIT que supusieron, en función del enfoque del consorcio, el refuerzo de las capacidades tecnológicas de la Sociedad a la par que la obtención de recursos y sufragar, mediante subvenciones, una parte de las actividades de I+D internas desarrolladas por la Sociedad. Destacan, en el primer ámbito, el Proyecto Oncnosis (con un presupuesto de 6 millones de euros en el periodo 2006-2009) y el proyecto I+DEA (que generó 2,1 millones de euros de subvención en el periodo 2007-2010).

5.1.5.2. ORYZON de 2008 a 2014

A finales de 2008 se planteó el objetivo de convertir a la Sociedad en una compañía biotecnológica orientada al desarrollo de productos propios, reduciendo de forma significativa la prestación de servicios a terceros.

Con este fin, se dotó a la Sociedad de nuevos recursos. Así, en el año 2008, se cerró una ronda de financiación de capital, en tres (3) tramos, con prima de emisión, por un importe total de 8.612.736 euros que permitía cubrir, junto al endeudamiento financiero adicional, los recursos necesarios para desarrollar el plan estratégico 2008-2013.

Los principales inversores que adquirieron una participación en dicha ronda de financiación, en virtud del aumento de capital aprobado por la Junta General de accionistas de ORYZON el 5 de noviembre de 2007, fueron:

- CORPORACIÓN SANT BERNAT, S.L. adquirió una participación minoritaria del 5% en ORYZON por un importe de 2.410.637 euros. En la actualidad CORPORACIÓN SANT BERNAT, S.L. no participa en el capital social de ORYZON.
- INVERSIONES COSTEX, S.L. adquirió una participación minoritaria del 5% en ORYZON por un importe de 2.410.637 euros. La participación de INVERSIONES COSTEX, S.L. en el capital social de ORYZON es actualmente titularidad de la sociedad ARRIENDOS VENFERCA, S.L. en virtud de la escisión total de aquella por la que transmitió por sucesión universal, entre otros, a favor de ARRIENDOS VENFERCA, S.L., la titularidad de las acciones de ORYZON. La participación actual de ARRIENDOS VENFERCA, S.L. en el capital social de ORYZON asciende al 5,87%.

- NAJETI CAPITAL, S.A. adquirió una participación adicional del 3,78% en ORYZON por un importe de 1.824.522 euros. A la fecha de registro del presente documento, NAJETI CAPITAL, S.A. no participa en el capital social de ORYZON.

El resto de acciones fueron adquiridas por veinticuatro (24) inversores minoritarios representativos en total del 4,08% del capital social de la Sociedad a la fecha de dicho aumento, por un importe de 1.966.940 euros.

De la misma forma, mediante programas públicos de financiación de la innovación se complementó, de forma no dilutiva para el accionista, la necesidad financiera que comportaba la implementación del plan estratégico de la Sociedad, lo que contribuyó al avance del desarrollo de los productos propios de la Sociedad.

En este sentido, destaca el proyecto MIND que generó 2,5 millones de euros de subvención directa (2008-2011) para el programa epigenético de la Sociedad, el proyecto DENDRIA que generó 2,5 millones de euros de subvención directa (2010-2014), centrado en enfermedades del sistema nervioso, así como el proyecto ONCOLOGICA. Al finalizar los programas CENIT la Sociedad utilizó diversas convocatorias dentro del programa INNFACTO para fortalecer su I+D interno, como los proyectos HumanFarma y PolyFarma, contando cada uno de ellos con un presupuesto de 750.000 euros repartidos entre 2012 y 2014.

El plan de negocio aprobado en 2008 extendía las utilidades del programa de búsqueda de biomarcadores de las aplicaciones diagnósticas a las terapéuticas, campo que tiene un enorme potencial económico, como lo demuestra el apetito del mercado farmacéutico por las pequeñas moléculas químicas novedosas. Para ello, en 2008 ORYZON creó el departamento de Química Médica para desarrollar los programas terapéuticos en pequeñas moléculas. Desde entonces la Sociedad ha desarrollado más de mil setecientas (1.700) nuevas moléculas, cubiertas por numerosas patentes.

Adicionalmente, ORYZON adquirió CRYSTAX en 2009, una compañía biotecnológica con nueve (9) científicos dedicada al desarrollo de fármacos anti-oncológicos. CRYSTAX tenía además una plataforma de genómica estructural, cristalografía y RMN-*fragment screening*, complementaria estratégicamente a la de ORYZON.

Respecto a las instalaciones, en 2009 la Sociedad se trasladó del Parc Científic de Barcelona, a un nuevo edificio corporativo en Cornellà de Llobregat donde poder desarrollar todas sus actividades de I+D, comerciales y corporativas de forma integrada. El edificio se incorporó mediante la fórmula de un alquiler a largo plazo.

El desarrollo del plan de negocio 2008-2013 sobre el que se articulaba la propuesta de valor para ese periodo incluía los siguientes hitos:

- Comercializar en cuatro (4) años uno (1) o dos (2) productos de diagnóstico molecular. A este respecto, es importante señalar que la Sociedad consiguió desarrollar su primer producto propio en el campo diagnóstico: GynEC-Dx.
- Desarrollar al menos un (1) fármaco propio hasta la Fase I de desarrollo clínico y otro en fase de preclínica regulatoria (fase candidato a desarrollo). La Sociedad aspiraba a licenciar, al menos, una molécula de su *pipeline*.

- La Sociedad apostaba por un modelo de alianzas con compañías farmacéuticas que verificasen el valor de los programas y disminuyesen el riesgo financiero de los mismos.

5.1.5.3. *ORYZON en la actualidad*

En 2013 ORYZON había cumplido con los objetivos propuestos lanzando al mercado su primer producto de diagnóstico GynEC-Dx, que había co-desarrollado con los Laboratorios Reig Jofré. Este producto, cuya parte técnica fue desarrollada en ORYZON, tiene un valor predictivo negativo del 99,6% cuando se aplica en conjunción con biopsia y supone un hito tecnológico por su robustez, tal como quedó demostrado en el ensayo clínico multicéntrico que agrupó a once (11) hospitales y casi quinientos (500) pacientes. La necesidad de enfocar la Sociedad como un referente internacional en el campo de la terapia en dianas epigenéticas y la débil capacidad de compra mostrada por los hospitales españoles en el periodo más duro de la crisis (2010-2013) llevó a la Sociedad a desinvertir en la actividad de diagnóstico, vendiendo el 75,01% de su participación en OGDSL por importe de 1.187.500 euros a un grupo de inversores encabezado por INVEREADY CAPITAL COMPANY, S.L. (cuya participación ascendía al 43,98% en el consorcio) y REIG JOFRÉ INVESTMENTS, S.L. (que detentaba el 24,99% en el citado consorcio), manteniendo la Sociedad una participación correspondiente al 24,99% restante, hasta que procedió a la desinversión definitiva de la que constituía en esos momentos una inversión no estratégica, clasificada como simple participación financiera disponible para la venta, a través de la transmisión de su participación a favor de LABORATORIO REIG JOFRÉ, S.A. el 30 de mayo de 2016 por importe de 150.000 euros. ORYZON generó plusvalías por importe de 792.842,81 euros.

De la misma forma que la Sociedad decidió abandonar sus actividades de diagnóstico y convertirse en una compañía centrada en el desarrollo de fármacos, ORYZON, fruto de la interacción con la comunidad inversora y el diálogo con otras empresas farmacéuticas y de la necesidad de optimizar sus recursos financieros y humanos, decidió también abandonar sus actividades en el desarrollo de anticuerpos monoclonales para enfocar todos sus esfuerzos en devenir un líder internacional reconocido en el desarrollo de pequeñas moléculas epigenéticas que es el núcleo de la actividad de ORYZON en la actualidad. La Sociedad desestima cualquier proyecto que no forme parte de su *core business* en epigenética oncológica/enfermedades neurodegenerativas, cesando la inversión en ellos como decisión estratégica y consecuentemente desapareciendo la posibilidad de tener retorno de flujos de caja que justifiquen el valor contable de los intangibles.

En 2013 la Sociedad había conseguido desarrollar su primer antitumoral (ORY-1001) para el tratamiento de la leucemia aguda. ORYZON conseguía en agosto de 2013 de la EMA la designación de medicamento huérfano (producto destinado a una afección que pone en peligro la vida o conlleva una incapacidad crónica y que afecta a menos de cinco (5) personas por cada diez mil (10.000) en la UE, o que acostumbra a recibir incentivos para justificar la inversión necesaria, y del que no existe ningún método satisfactorio alternativo o, que de existir, el tratamiento propuesto aportaría un beneficio considerable) para ORY-1001 para el tratamiento de la LMA. En diciembre de 2013, la Sociedad conseguía la aprobación por la AEMPS del ensayo clínico para ORY-1001 y en enero de 2014 la Sociedad obtenía la aprobación por la MHRA del ensayo clínico para ORY-1001 en el Reino Unido.

En enero de 2014 se iniciaba el ensayo multicéntrico de Fase I y en marzo, con efectos a 1 de abril de 2014, la Sociedad firmó con Roche un acuerdo de licencia de dos (2) familias de patentes que ha supuesto un ingreso inicial de 21 millones de dólares de EEUU (15.983.863,64

euros) que se percibió en dos (2) partes; la primera en concepto de pago inicial a la firma del Acuerdo, de 17 millones de dólares de EEUU (12.347.500 euros) (cobrada en el primer semestre de 2014) y la segunda en función del hito clínico consistente en la determinación de la dosis recomendada en la Fase I, que se logró en junio de 2015 y significó el ingreso de los 4 millones de dólares de EEUU (3.636.363,64 euros) restantes en el mes de julio de 2015. Adicionalmente, el Acuerdo de licencia firmado en abril de 2014 incluía un acuerdo por el que se realizaron por un periodo de, al menos, dos (2) años, desarrollos conjuntos que eran financiados por Roche, en virtud del cual ORYZON recibió una compensación económica por dedicar investigadores de la Sociedad o terceros subcontratados por ésta al proyecto de desarrollo. Con fecha 19 de julio de 2017 Roche notificó a la Sociedad que, debido a una repriorización estratégica de su portfolio, decidía discontinuar el desarrollo clínico del fármaco experimental ORY-1001 que se realizaba bajo los términos del Acuerdo de licencia entre ambas compañías de fecha 1 de abril de 2014. Como consecuencia de esta decisión, los derechos de desarrollo y comercialización licenciados a Roche han sido recuperados por ORYZON en el mes de enero de 2018 bajo los términos del Acuerdo, sin que haya supuesto coste alguno para la Sociedad y sin que, como consecuencia de ello, se originasen obligaciones actuales surgidas de hechos pasados que hayan supuesto un pasivo ni una contingencia para la Sociedad. Los cobros recibidos por la Sociedad a lo largo de la duración del Acuerdo no son reembolsables, permaneciendo sin alteración en la Sociedad.

Adicionalmente, para hacer frente al periodo de crisis de la economía española y la reducción de ayudas estatales y autonómicas, ORYZON ha incrementado su capacidad de desarrollo de fármacos experimentales, mediante la captación de fondos internacionales. Así, la Sociedad ha participado o participa en diversos proyectos internacionales: (i) ORYZON lideró el proyecto europeo FP6 INDABIP centrado en la enfermedad de Parkinson; y (ii) en el Proyecto DDPDGENES, también centrado en la enfermedad de Parkinson, con la Universidad de Cambridge, el Instituto Karolinska de Estocolmo, el instituto Inbiomed de San Sebastián y la Escuela Politécnica Federal de Lausana. Además, ORYZON ha liderado dos (2) programas europeos EUROSTARS, uno en cáncer -el Proyecto EPILETH enfocado en leucemias- y otro en aplicaciones epigenéticas para cáncer y CNS -el Proyecto EMTherapy-. En el año 2010 se concedió a la Sociedad una ayuda reembolsable por importe de 300.000 dólares de EEUU desembolsables en dos (2) tramos, por parte de la ADDF y, en el año 2015, una segunda ayuda adicional reembolsable de 270.000 dólares de EEUU, igualmente desembolsable en dos (2) tramos por parte de dicha fundación, para acelerar el desarrollo preclínico del fármaco experimental ORY-2001. El derecho de reembolso de las ayudas de ambos préstamos fue satisfecho mediante el ejercicio de un derecho de adquisición sobre acciones propias de la Sociedad.

Durante el año 2015 el Ministerio de Economía y Competitividad, con la participación de la UE (Fondos FEDER), concedió a la Sociedad dos (2) ayudas plurianuales en el marco del programa RETOS-COLABORACIÓN 2015 por un importe aproximado de 1,2 millones de euros, en forma de préstamos a interés reducido. Dichos préstamos fueron concedidos para impulsar el desarrollo de los inhibidores epigenéticos de la Sociedad contra enfermedades neurodegenerativas y oncológicas. Los dos (2) préstamos cubrían la financiación de dos (2) proyectos que se ejecutaban bajo el liderazgo de ORYZON, en colaboración con diversos organismos públicos y privados. Ambos proyectos contaban con una duración de treinta y cuatro (34) meses a partir del 1 de marzo de 2015 y concluyeron el 31 de diciembre de 2017. Los préstamos fueron concedidos a un interés fijo del 0,329% y el periodo de devolución de los préstamos es de diez (10) años, con un periodo de carencia de tres (3) años. Adicionalmente, las instituciones públicas que colaboran en estos proyectos recibieron financiación para cubrir

todos los costes de su investigación experimental en forma de una subvención no retornable. El primero de los préstamos era para el proyecto denominado “*Evaluación de la eficacia de inhibidores epigenéticos en modelos experimentales de patologías humanas*” y se ejecutó en colaboración con la Universidad Autónoma de Barcelona y la Fundación Bosch i Gimpera. El presupuesto global ascendía a 990.000 euros y estaba orientado a profundizar en la investigación del rol de ORY-2001 y otros compuestos en algunas enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Huntington.

El segundo de los préstamos estaba dedicado a financiar el programa de investigación denominado “*Descubrimiento y combinación de nuevos tratamientos para el tratamiento del cáncer basados en la modulación de dianas epigenéticas y los receptores de adenosina*”. Además de ORYZON, participaban en el proyecto PALO BIOPHARMA, la Universidad de Santiago de Compostela y Leitat Technological Center, todos ubicados en España. Este programa contaba con una dotación económica cercana a 1,5 millones de euros. El objetivo del proyecto era explorar el rol de nuevos inhibidores dirigidos contra dianas epigenéticas distintas de la LSD1 en indicaciones oncológicas.

Asimismo, a la Sociedad le fue concedida en 2016 financiación para un proyecto adicional del Ministerio de Economía (Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación) del Gobierno de España dentro del programa “RETOS INFLAM” por un total de 742.861,90 euros al 0,06% de interés a diez (10) años, con un periodo de carencia de tres (3) años a percibir en el periodo comprendido entre 2016 y 2018.

En el año 2017 se concedió y desembolsó por parte de la ADDF a la Sociedad una ayuda reembolsable por importe de 300.000 dólares de EEUU, desembolsables en un (1) tramo, para el desarrollo de biomarcadores de utilidad en ensayos clínicos de ORY-2001. El derecho de reembolso de la ayuda fue satisfecho mediante el ejercicio de un derecho de adquisición sobre acciones propias de la Sociedad.

En el año 2018 el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial ha concedido a la Sociedad, a través de su programa de desarrollo de proyectos en I+D, una ayuda parcialmente reembolsable por valor total de 1.465.536 euros, dirigida al desarrollo de ORY-2001 para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Esta ayuda consta: (i) de una parte no reembolsable del 30% si, previamente, se hubiesen cumplido todas las obligaciones derivadas de este o de cualquier otro contrato y así lo manifestase el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial y, (ii) de otra parte reembolsable al 0,00% de interés a diez (10) años, con un periodo de carencia de cuatro (4) años.

En la actualidad, la Sociedad centra sus esfuerzos en el desarrollo clínico de sus fármacos experimentales en epigenética enfocados en:

- (i) El campo de las enfermedades oncológicas y, de forma particular, en torno al fármaco ORY-1001, especialmente en el ámbito de tumores sólidos como el SCLC y la leucemia mieloide. ORYZON ha recuperado en enero de 2018 los derechos de desarrollo y comercialización de este fármaco, derechos que fueron licenciados a Roche en abril de 2014 y que decidió discontinuar por razones internas de repriorización de su *pipeline*, sobre los que ORYZON tiene previsto continuar su desarrollo clínico. En relación con ésta molécula, está previsto que se inicien en los próximos meses el ensayo clínico de Fase IIa en LMA (ALICE) y el ensayo clínico de Fase IIa en SCLC (CLEPSIDRA):

- ALICE (*An AML trial with LSD1i in Combination with azacitine in the Elderly*): es un estudio piloto de Fase IIa para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la búsqueda de dosis y la eficacia de ORY-1001 en combinación con azacitidina en terapia de primera línea en pacientes mayores con LMA no elegibles para quimioterapia intensiva.
- En SCLC la Sociedad planea iniciar próximamente CLEPSIDRA (*A Combination trial of LSD1 and Etop-Platinum in relapsed Small Cell Lung Id CanceR pAtients*), un estudio piloto de Fase IIa para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la búsqueda de dosis y la eficacia de ORY-1001 en combinación con cisplatino-etoposido y donde la Sociedad anticipa introducir el uso de biomarcadores identificados por ésta.

En marzo de 2018, científicos de la Sociedad publicaron en la prestigiosa revista *Cancer Cell* un artículo sobre el papel de ORY-1001 en la LMA (T Maes et al, *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 495-511) y que ha sido objeto de un comentario editorial, práctica que se reserva a las publicaciones que se consideran de especial relevancia en el número mensual de *Cancer Cell* ([https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(18\)30023-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(18)30023-0) y <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.002>).

- (ii) El desarrollo de ORY-2001, un inhibidor dual de LSD1 y MAO-B para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la EA.

En un ensayo reciente de Fase I realizado en ciento seis (106) voluntarios sanos, el fármaco demostró ser seguro y bien tolerado bajo las condiciones del estudio. No hubo eventos adversos relacionados con el fármaco, ni efectos secundarios significativos ni cambios clínicos detectables. Cabe destacar que en las dosis de la fase de dosis múltiple no se observaron efectos hematopoyéticos. La penetrancia cerebral se midió en dieciocho (18) voluntarios y la inhibición de la enzima LSD1 cerebral también se estableció por separado.

En la actualidad, la Sociedad está realizando un estudio clínico de Fase IIa con ORY-2001 en pacientes con esclerosis múltiple. El estudio, denominado SATEEN, se está llevando a cabo actualmente en nueve (9) hospitales españoles diferentes y está diseñado como un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres (3) brazos y treinta y seis (36) semanas de grupos paralelos para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con EMRR y SPMS. El primer paciente fue reclutado en enero de este año.

Además del estudio de Fase IIa en esclerosis múltiple, la Sociedad ha iniciado un ensayo de Fase IIa con ORY-2001 en pacientes con EA, tras recibir la aprobación de las autoridades regulatorias españolas, francesas y británicas.

ORY-2001 es una pequeña molécula oral, que actúa como inhibidor dual de LSD1-MAO-B altamente selectivo. La Sociedad ha presentado recientemente en varias conferencias científicas que ORY-2001 ejerce una acción integral en los diferentes tipos de alteraciones patológicas observadas también en pacientes con EA y otros trastornos neurodegenerativos. En pacientes con EA y otros trastornos neurodegenerativos, el deterioro cognitivo a menudo se acompaña de episodios de agitación, agresión, psicosis, apatía y depresión. Diferentes experimentos sugieren que ORY-2001 actúa como fármaco modificador de la enfermedad. En estudios

preclínicos, ORY-2001 no solo restaura la memoria sino que reduce la agresividad exacerbada de los ratones SAMP8 a niveles normales y también reduce la evitación social en modelos de rata mantenidas en aislamiento e incrementa la sociabilidad en ensayos de tres (3) compartimentos realizados en ratones. Además, ORY-2001 exhibe una eficacia antiinflamatoria y neuroprotectora muy rápida, potente y duradera en varios modelos preclínicos de esclerosis múltiple.

El estudio, llamado ETHERAL (por sus iniciales inglesas de “*Aproximación Epigenética a la THERapia en enfermedad de Alzheimer*”), que se llevará a cabo en diferentes hospitales españoles, británicos y franceses, está diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado de tres (3) brazos paralelos, uno (1) con placebo y dos (2) con dosis activas, de veintiséis (26) semanas de duración para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con EA en estadio leve y moderado. El estudio reclutará noventa (90) pacientes e incorporará además como objetivos secundarios las diferentes dimensiones que se manifiestan en los pacientes de esta enfermedad, no solo la evolución de la memoria sino también las alteraciones del comportamiento como la agresividad y la desconexión social. En el ensayo se medirán también los niveles de diversos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo. La Sociedad espera lanzar un estudio gemelo en EEUU en los próximos meses.

- (iii) El desarrollo del candidato preclínico ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas, sobre el que ORYZON presentó en diciembre de 2017 datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme ante la Sociedad Americana de Hematología, celebrado en Atlanta (Georgia, EEUU). El Dr. Donald Lavelle de la Facultad de Medicina de la Universidad de Illinois (Chicago, EEUU), que lidera la colaboración con ORYZON, hizo una presentación oral titulada “*La administración oral del inhibidor de LSD1 OGS1335 aumenta la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme y en primates babuinos*”.

La anemia falciforme es una enfermedad genética en la que el gen de la hemoglobina adulta es defectuoso y se producen glóbulos rojos con forma anormal. Las células tienen forma de una hoz y funcionan peor, lo que provoca anemia y atascan los vasos sanguíneos produciendo microinfartos. Eso provoca falta de oxígeno en los tejidos, lo cual produce crisis inflamatorias, dolor agudo y lesiones orgánicas. El profesor Lavelle presentó datos que confirman que la inhibición de LSD1 produce la desinhibición de los genes de la hemoglobina fetal que no están mutados y pueden remplazar la función de los genes adultos defectuosos, mejorando el cuadro general. La administración de ORY-3001 aumenta hasta diez (10) veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de reticulocitos-F en primates babuinos es superior a ocho (8) veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de ORYZON es una alternativa prometedora para el tratamiento de la anemia falciforme.

La anemia falciforme afectaba en 2014 aproximadamente a ciento cincuenta mil (150.000) personas en EEUU y no existe cura, sino tratamientos paliativos. La supervivencia mediana estimada en EEUU en 1994 era de cuarenta y dos (42) años para los hombres y cuarenta y ocho (48) años para las mujeres. El coste promedio

para un paciente pediátrico es de unos 15.000 dólares de EEUU al año. Desde 1989 hasta 1993, se registraron en EEUU un promedio de 75.000 hospitalizaciones por esta enfermedad, con un coste aproximado de 475 millones de dólares de EEUU.

- (iv) El desarrollo de sus programas más tempranos en otras dianas epigenéticas.
- (v) La internacionalización en EEUU con el objetivo de convertir a la Sociedad en un líder global en fármacos epigenéticos.

5.2. Inversiones

5.2.1. Descripción, (incluida la cantidad) de las principales inversiones del emisor en cada ejercicio para el período cubierto por la información financiera histórica hasta la fecha del documento de registro

ORYZON dispone de equipamientos materiales de alto nivel y tecnológicamente avanzados, que fueron incorporados durante los años 2009 y 2010, motivo por el cual no se ha requerido inversiones adicionales significativas en esta partida, ni se estima necesaria la realización de nuevas inversiones relevantes en el corto o medio plazo.

La Sociedad ha centrado sus inversiones principalmente en la partida del inmovilizado intangible, mayoritariamente en desarrollo.

Las inversiones en desarrollo llevadas a cabo desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2017 y hasta el 31 de marzo de 2018, han ascendido en conjunto a 11.505.554 y 13.284.173 euros, respectivamente.

La distribución de las inversiones capitalizadas en desarrollo se muestra desglosada para el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de marzo de 2018 en las siguientes líneas de desarrollo:

Inversiones en desarrollo capitalizadas				
€	31.03.2018	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Epigenéticos Neurodegenerativos	827.339	2.486.689	2.855.761	2.077.694
Epigenéticos Nuevas Terapias	694.868	1.644.435	1.418.301	853.323
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	256.412	169.351	-	-
Total	1.778.619	4.300.475	4.274.062	2.931.017

A su vez, la Sociedad desinvirtió en sus actividades de diagnóstico molecular en 2013 y decidió no continuar con las investigaciones en anticuerpos monoclonales para optimizar sus recursos en el área de la epigenética. A 31 de diciembre de 2017, 31 de diciembre de 2016 y a 31 de diciembre de 2015 no se han registrado bajas ni deterioros.

Por otra parte, el movimiento auditado de los gastos de desarrollo capitalizados durante el año 2017 se presenta en el siguiente cuadro:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.2016	Altas	Traspasos / Bajas	Deterioro	Amortizaciones	Saldo neto 31.12.2017
€						
Epigenéticos Neurodegenerativos	13.869.429	2.486.689	-	-	-	16.356.118

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.2016	Altas	Trasposos / Bajas	Deterioro	Amortizaciones	Saldo neto 31.12.2017
Epigenéticos Oncológicos	657.400	-	-	-	(657.400)	-
Epigenéticos Nuevas Terapias	4.259.300	1.644.435	-	-	-	5.903.735
Anticuerpos monoclonales	-	169.351	-	-	-	169.351
Total	18.786.129	4.300.475	-	-	(657.400)	22.429.203

Estas inversiones se financian mediante préstamos concedidos por entidades de crédito, préstamos subvencionados por entidades públicas y por las ampliaciones de capital descritas en el apartado 10.1.1.1 de la Sección II del presente documento.

5.2.2. Descripción de las inversiones principales del emisor actualmente en curso, incluida la distribución de estas inversiones geográficamente (nacionales y en el extranjero) y el método de financiación (interno o externo)

Las principales inversiones en curso de la Sociedad se centran en la capitalización de gastos de desarrollo. Estas inversiones tienen lugar en España. El importe correspondiente a gastos de desarrollo capitalizados entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2018 ha ascendido a 1.778.619 euros, de los cuales 827.339 euros corresponden a la línea de investigación Epigenéticos Neurodegenerativos, 694.868 euros a Epigenéticos Nuevas Terapias y 256.412 euros a Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias.

5.2.3. Información sobre las principales inversiones futuras del emisor sobre las cuales sus órganos de gestión hayan adoptado ya compromisos firmes

El Consejo de Administración del Emisor no ha adoptado compromisos firmes de inversión futura sobre activos tangibles o intangibles (derechos de licencia sobre patentes de terceros). Como inversiones futuras, el Emisor únicamente cuenta con la capitalización de los gastos incurridos en programas de desarrollo en oncología, enfermedades neurodegenerativas y otras terapias no desveladas, que suponen su actividad principal y sobre las que pueden existir contratos de servicios suscritos con terceros subcontratados tales como hospitales, CRO's y otros suministros, por un importe aproximado de 2.700.000 euros, cuyas condiciones para ser devengados y reconocidos en los estados financieros de la Sociedad a 31 de marzo de 2018 no se han cumplido aún, de los que aproximadamente un 97% corresponden a compromisos suscritos respecto a la Fase II de ORY-2001 y un 3% a otros programas de I+D.

6. DESCRIPCIÓN DEL NEGOCIO

6.1. Actividades principales

6.1.1. Descripción de, y factores clave relativos a, la naturaleza de las operaciones del emisor y de sus principales actividades, declarando las principales categorías de productos vendidos y/o servicios prestados en cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica

6.1.1.1. *El sector biofarmacéutico y su cadena de valor*

ORYZON desarrolla fármacos experimentales en indicaciones donde hay una gran necesidad de investigación médica, tales como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas.

El desarrollo de fármacos es un proceso muy regulado por las agencias nacionales e internacionales. Es un proceso de investigación dilatado en el tiempo y requiere unas inversiones crecientes. Tras realizar los estudios preclínicos pertinentes, se debe solicitar el CTA en Europa o el IND en EEUU para poder iniciar estudios clínicos. El plazo de concesión del IND, una vez presentado, tras su aprobación por parte de la FDA, es de aproximadamente treinta (30) días, mientras que en Europa este plazo asciende aproximadamente a sesenta (60) días. A su vez, el CTA se puede solicitar a la EMA, la vía para un posterior registro centralizado, o bien a las correspondientes agencias regulatorias nacionales (en España la AEMPS). Tras la aprobación por parte de la/s agencia/s correspondientes, la empresa farmacéutica puede comenzar a probar el fármaco en seres humanos, dándose inicio a la fase de investigación clínica, que consta de las siguientes fases de ensayos clínicos:

- Ensayo clínico de Fase I: durante dicha fase, el nuevo medicamento se administra usualmente a veinte-ochenta (20-80) sujetos sanos (voluntarios), en dosis cautelosamente crecientes para estudiar la seguridad y la tolerabilidad, conocer su farmacocinética y medir, si es posible y de forma preliminar, su actividad. Este proceso tarda alrededor de un (1) año y medio o incluso dos (2) y, si tiene éxito, dará lugar a la Fase II de ensayos clínicos. En el caso de cáncer u otras enfermedades de riesgo vital sin tratamientos efectivos, la Fase I se puede realizar directamente en pacientes.
- Ensayo clínico de Fase II: durante los ensayos de Fase II, el fármaco se administra usualmente a cien-trescientos (100-300) sujetos que padecen la enfermedad en estudio. El objetivo fundamental de esta Fase es determinar las dosis y las pautas adecuadas para el tratamiento de los enfermos y valorar la eficacia inicialmente. Esta fase suele durar alrededor de dos-tres (2-3) años dependiendo de los estudios y de la falta de alternativas terapéuticas.
- Ensayo clínico de Fase III: en esta fase, en la que se valorará la seguridad y la eficacia del fármaco, la población de pacientes a incluir en el estudio será usualmente de entre mil a tres mil (1.000 - 3.000) pacientes que padecen la enfermedad específica. Normalmente se realiza en diferentes centros sanitarios y de diferentes países para garantizar diferentes poblaciones. En enfermedades poco frecuentes, el número de pacientes a incluir en el estudio puede ser sustancialmente menor. Los médicos-investigadores realizan un seguimiento intensivo de sus pacientes para determinar los posibles efectos adversos y determinar si hay otros efectos secundarios no

descritos anteriormente. Esta fase confirmará de forma estadística y científica si el medicamento es eficaz y seguro y suele realizarse a lo largo de dos (2) a tres (3) años. En un fármaco nuevo bastará con probar su eficacia y su seguridad, en un fármaco que se dirija a enfermedades de las que los pacientes ya son tratados con otros fármacos pre-existentes, deberá demostrarse su superioridad en la eficacia con igual o mayor seguridad.

Tras la finalización con éxito de las tres (3) fases de ensayos clínicos anteriores, el dossier del fármaco estará completo para solicitar su aprobación a la/s agencia/s correspondientes, para lo cual debe presentarse una solicitud de nuevo fármaco (*New Drug Application*) a la FDA o una *Marketing Authorisation Application* en Europa, y debe demostrarse claramente la eficacia y seguridad del medicamento en dicho dossier, proporcionando toda la información científica relacionada con el producto desde su síntesis. Aunque últimamente la armonización del proceso tanto en la UE como entre la UE y EEUU se ha agilizado, la autorización por parte de las agencias reguladoras puede tardar entre seis (6) meses y un (1) año. En la UE se inicia posteriormente el proceso de establecimiento de precios a nivel nacional.

Una vez finalizados los trámites regulatorios y con la aprobación de las agencias responsables (FDA, EMA o las agencias nacionales) el medicamento se pone a disposición de los médicos para su prescripción a los pacientes. No obstante, la Sociedad sigue siendo responsable de realizar informes periódicos de seguridad o farmacovigilancia ante la FDA/EMA u otras agencias correspondientes. En dichos informes se reportarán los posibles efectos secundarios desconocidos que pueden ocurrir después de la aprobación y que solo se advierten al aumentar de forma importante el número de tratamientos.

Para algunos medicamentos, la FDA/EMA requiere estudios adicionales después de la aprobación. Estos son conocidos como ensayos clínicos de Fase IV y sirven para tener más datos sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo.

Estimaciones internacionales cifran que el coste de desarrollo de un fármaco puede oscilar entre los 150 millones de dólares de EEUU y los 250-300 millones de dólares de EEUU. De agregarse a los fármacos desarrollados con éxito el coste de los proyectos fallidos, la cifra de inversiones requeridas aumentaría de forma considerable. Por este motivo, el sector farmacéutico y biotecnológico se ha organizado de forma complementaria. Solo unas pocas empresas de gran fortaleza tecnológica y financiera son capaces de abarcar toda la cadena de valor y están completamente integradas verticalmente; siendo con frecuencia compañías multinacionales de gran tamaño.

A pesar de las enormes inversiones que el sector realiza en I+D, tanto interna como externamente (comprando programas y productos o incluso compañías), el sector es uno de los más rentables de la economía mundial y el que mejor se comporta en tiempos de crisis, siendo considerado un sector acíclico en cierta medida.

Una parte importante del sector se posiciona en un determinado segmento de la cadena de valor, funcionando finalmente como un *business-to-business*, donde los medicamentos experimentales se desarrollan hasta un cierto nivel y son comercializados, bajo la forma de acuerdos de licencia, a compañías multinacionales de gran tamaño que son capaces de finalizar el desarrollo y llevarlos a mercado. Estos acuerdos permiten el uso de los derechos de explotación sobre la molécula y las patentes que la protegen en diferentes indicaciones médicas y territorios.

La variedad de acuerdos de licencia y de sus términos comerciales es muy amplia y pueden recoger cláusulas de co-comercialización donde el licenciador se reserva una parte de los mercados o bien transferir todos los derechos comerciales al licenciario.

Típicamente, los acuerdos contemplan unos pagos a la firma del acuerdo (*upfront payments*), pagos conforme la molécula va superando determinados tipos de hitos de desarrollo y de ventas (*development and sales milestones*) y *royalties* por las ventas netas del fármaco una vez éste se comercializa. Los acuerdos son progresivamente más cuantiosos en sus magnitudes económicas y en los derechos para el licenciador conforme el proyecto está más desarrollado y por tanto ha reducido su riesgo técnico.

Las empresas biotecnológicas y biofarmacéuticas como ORYZON desarrollan sus fármacos experimentales típicamente hasta la Fase I o hasta la Fase II inclusive, en la que se demuestra la seguridad del fármaco en poblaciones de pacientes y se determinan los primeros signos de eficacia. Este momento de desarrollo es el idóneo para su licencia por la relación captura de valor *versus* la inversión necesaria.

Los ensayos de Fase II o de “prueba de concepto” se realizan en un grupo suficientemente grande de pacientes (entre cien (100) y trescientos (300)), que tienen una enfermedad particular, con el objetivo de confirmar la dosis óptima, explorar el efecto terapéutico y seguir obteniendo información sobre la seguridad del fármaco explorada en la Fase I. Estos estudios pueden dividirse en la Fase IIa cuando su objetivo principal sea definir la dosis y la pauta terapéutica, y ensayos de Fase IIb, cuando su objetivo principal sea valorar la eficacia preliminar del fármaco en investigación. No obstante, no existe realmente una definición formal o regulatoria para estas dos subcategorías.

6.1.1.2. *La epigenética*

ORYZON está centrada en dianas epigenéticas. Estas dianas son proteínas, enzimas, moduladoras de la cromatina, que es la forma en que se organizan espacialmente los cromosomas.

Los enzimas epigenéticos añaden (escriben), eliminan (borran) o interpretan (leen) la presencia o ausencia de pequeñas señales químicas en las histonas que son las proteínas que funcionan como el armazón del cromosoma y a las que se enrollan las fibras del ADN. Como consecuencia de estos cambios, zonas concretas del cromosoma pasan de estado activo a inactivo y viceversa y permiten la expresión de todos los genes alojados en esa zona del cromosoma. El funcionamiento aberrante de esta regulación en la activación de la cromatina está en la base de muchas enfermedades.

Entre las citadas señales químicas se encuentran la adición o eliminación de grupos acetilo, de grupos metilo, de grupos fosfato, etc. Cada una de estas modificaciones puede implicar una o varias de las diferentes histonas que componen la cromatina y hacerlo afectando a una variedad de los diferentes aminoácidos, tales como lisinas, argininas y serinas, entre otros. Dichas reacciones pueden ser realizadas por diferentes enzimas que son a su vez dianas terapéuticas diferenciadas.

Desde hace unos años se ha estado explorando el potencial de las moléculas que interfieren con los procesos de acetilación y deacetilación. Los inhibidores de las enzimas HDAC son, por tanto, un exponente de la epigenética de “primera generación”. La dificultad de desarrollar moléculas suficientemente selectivas ha sido un obstáculo para la progresión de dichas

moléculas. No es el caso de la epigenética de “segunda generación”, donde ha sido posible desarrollar moléculas muy selectivas contra KDMs, histona metiltransferasas o diversas moléculas “lectoras”, como los inhibidores de Bromodominio-Extraterminal.

ORYZON inició sus actividades de desarrollo de fármacos epigenéticos en 2009, destacando a día de hoy en este campo tanto por el número de patentes como por haber sido la primera empresa en entrar en fases clínicas con un fármaco contra una KDM (moléculas borradoras), unas dianas farmacológicas que han despertado un gran interés en la industria por su potencial para abordar el tratamiento selectivo de ciertos tipos de cánceres.

La Sociedad tiene actualmente un programa de inhibidores de LSD1.

En el campo de las enfermedades oncológicas y, de forma particular, en torno al fármaco ORY-1001, para el tratamiento de tumores sólidos como el SCLC y la leucemia mieloide, ORYZON ha recuperado en enero de 2018 los derechos de desarrollo y comercialización de este fármaco, derechos que habían sido licenciados a Roche en abril de 2014 y que dicha compañía decidió discontinuar por razones internas de repriorización de su *pipeline*. ORYZON está continuando el desarrollo clínico de esta molécula.

En el desarrollo de ORY-2001, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, la Sociedad está realizando en la actualidad sendos estudios clínicos de Fase IIa en pacientes con esclerosis múltiple y en pacientes con EA.

El primer estudio, denominado SATEEN, se está llevando a cabo actualmente en nueve (9) hospitales españoles diferentes y está diseñado como un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres (3) brazos y treinta y seis (36) semanas de grupos paralelos para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con eMRR y SPMS. El primer paciente fue reclutado en enero de 2018 y a la fecha de registro del presente documento ya se han reclutado varios pacientes.

El segundo estudio (ETHERAL), también de Fase IIa y enmarcado en el desarrollo clínico de ORY-2001, está dirigido al tratamiento de pacientes con EA en estadio leve o moderado. ETHERAL recibió en abril de 2018 la aprobación de la AEMPS y en mayo de 2018 la aprobación de la ANSM y la MHRA. Asimismo, en mayo de 2018 la Sociedad anunció la inclusión de los primeros pacientes en dicho estudio.

ETHERAL está diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado, de tres (3) brazos paralelos, uno (1) con placebo y dos (2) con dosis activas, de veintiséis (26) semanas de duración, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con EA en estadio leve y moderado. El estudio reclutará en principio noventa (90) pacientes e incorporará además como objetivos secundarios las diferentes dimensiones que se manifiestan en los pacientes de esta enfermedad, no solo la evolución de la memoria sino también las alteraciones del comportamiento como la agresividad y la desconexión social. En el ensayo se medirán también los niveles de diversos biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo. La Sociedad espera lanzar un estudio gemelo en EEUU en los próximos meses. Este estudio se llevará a cabo en diecisiete (17) hospitales españoles, británicos y franceses.

Asimismo, la Sociedad tiene en preparación un estudio clínico adicional con ORY-2001, REIMAGINE, un ensayo “cesto” exploratorio en abierto para evaluar el efecto de ORY-2001 en la reducción de la agresión en pacientes con diferentes indicaciones neurodegenerativas y psiquiátricas, tales como:

- EA
- DCL
- THDA
- Espectro de Síndrome Autista
- Trastornos límites de la personalidad

ORYZON tiene también un tercer inhibidor de LSD1, el candidato preclínico de ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas, sobre el que ORYZON presentó en diciembre de 2017 datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme ante la Sociedad Americana de Hematología.

La Sociedad tiene además en fase temprana de desarrollo otros programas contra otras dianas epigenéticas, principalmente otras histonas-demetilasas.

6.1.1.3. Pipeline u oportunidades de negocio de ORYZON

La Sociedad centra su actividad en el desarrollo de fármacos experimentales contra un subconjunto de dianas terapéuticas llamadas KDMs.

ORYZON ha desarrollado una plataforma para crear fármacos inhibidores de una clase de enzimas conocidas como KDMs, con alrededor de treinta (30) miembros que pertenecen a dos (2) “superfamilias”. Esta plataforma se beneficia del largo historial de la Sociedad en identificación de biomarcadores genómicos. Este hecho, junto con la librería de compuestos de ORYZON y su conocimiento biológico en el espacio de la epigenética, ha llevado a la Sociedad a poseer una de las carteras de patentes más extensa en este área. Hasta ahora la Sociedad ha priorizado un pequeño conjunto de dianas KDMs, incluyendo LSD1, como objetivos primarios para terapias innovadoras personalizadas, en función de su implicación en la enfermedad y el potencial de farmacabilidad.

El *pipeline* de productos en desarrollo por la Sociedad se indica a continuación:

INDICATION	STUDY	RESEARCH	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE IIA	PHASE IIB
ORY-2001 - dual LSD1+MAO B inhibitor						
Alzheimer's disease (Mild Moderate)	ETHERAL monotherapy ⁽¹⁾					
Multiple Sclerosis (Relapse Remitting & Secondary Progressive)	SATEEN monotherapy ⁽¹⁾					
CNS Basket Trial Aggression	REIMAGINE monotherapy ⁽²⁾					
ORY-1001 - selective LSD1 inhibitor						
AML (Elderly Unfit)	ALICE Combo w Aza ⁽²⁾					
SCLC (First Line Relapsed)	CLEPSIDRA Combo w Platinum/Etoposide ⁽²⁾					
ORY-3001 - selective LSD1 inhibitor						
Non Oncological	Preclinical finished					
OTHER PROGRAMS						
Undisclosed						

⁽¹⁾ Approved. Recruitment ongoing
⁽²⁾ CTA submitted
⁽³⁾ CTA in preparation

6.1.1.4. ORY-1001 y la LMA

La leucemia es un cáncer de la sangre causado por la proliferación descontrolada de precursores de glóbulos blancos, existiendo muchos tipos diferentes de leucemias con orígenes genéticos y epigenéticos diversos.

La LMA es un tipo de cáncer que surge del linaje mieloide de las células madre hematopoyéticas. Es un trastorno hematopoyético clonal que puede derivarse de cualquier célula madre hematopoyética o de una célula progenitora de un linaje específico, siendo la causa más frecuente una alteración o lesión genética en células madre. Aparte de las causas por lesiones genéticas, existe un grupo de enfermedades congénitas predisponentes como la Anemia de Fanconi, el Síndrome de Bloom, Ataxia-Telangiectasia y el Síndrome de Down. También se han vinculado factores externos involucrados en la patogenia de las leucemias, destacándose la exposición a radiaciones ionizantes y algunos solventes orgánicos. No se ha podido demostrar un origen propiamente viral en las leucemias agudas aunque sí en otros desórdenes proliferativos como en la leucemia / linfoma-T del adulto relacionada con el HTLV-1 y el linfoma de Burkitt con el virus de Epstein Barr.

La característica diferencial del programa antitumoral contra LSD1 (también denominada KDM1A) en leucemia de ORYZON es que LSD1 es una enzima absolutamente necesaria para que las células madre leucémicas sobrevivan y propaguen el tumor, al menos, en ciertos tipos de leucemia como la LMA-MLL para la que existen muy pocas opciones terapéuticas. Por otro lado, las células hematopoyéticas normales que fabrican el resto de las células de la sangre no

se ven afectadas por la inhibición temporal de LSD1, lo que contribuye a mejorar el perfil de seguridad del compuesto.

Si estas evidencias obtenidas en animales de experimentación se confirman en pacientes humanos, la inhibición de LSD1 impediría la función de las células madre leucémicas y, por tanto, se extinguiría el propio tumor (o células cancerosas) al diferenciarse las células tumorales y también su posible recaída al desaparecer las células madre cancerosas.

ORYZON había desarrollado en el periodo 2009-2013 un programa avanzado en inhibidores de LSD1 como demuestra que algunas de las publicaciones científicas internacionales más relevantes, como la publicada en 2012 en *Cancer Cell*, 2012;21:473-478, fueran hechas empleando moléculas de ORYZON. Así en 2013, ORYZON había acabado el perfil preclínico de seguridad de su inhibidor ORY-1001, un inhibidor de LSD1 muy potente y selectivo. Este desarrollo farmacéutico ha sido recientemente publicado por científicos de la Sociedad (ver T. Maes et al., *Cancer Cell* Volume 33, Issue 3, p495–511.e12, 12 March 2018).

La EMA concedió a ORYZON, en agosto de 2013, el título de medicamento huérfano para ORY-1001 en el tratamiento de la LMA.

Un primer ensayo clínico en humanos en Fase I con una extensión en la que se seleccionan pacientes con ciertas subvariedades genéticas de leucemia para medir una primera muestra de eficacia (lo que en el sector se suele denominar un brazo Ib o IIa) fue sometida a la consideración de la AEMPS y se obtuvo el permiso para iniciar la Fase Clínica I en humanos en España en diciembre de 2013. De idéntica forma, fue sometido a la consideración de la MHRA y se obtuvo el permiso para iniciar la Fase Clínica I en humanos en el Reino Unido en enero de 2014, obteniéndose posteriormente el permiso para iniciar dicha fase en Francia.

Este ensayo clínico ha finalizado y sus resultados están en fase de preparación de manuscrito para su publicación en una revista científica especializada. Los resultados preliminares fueron presentados en la 58ª edición de la Conferencia Científica Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH-2016) el 5 de diciembre de 2016. En este ensayo se administró el fármaco a cuarenta y un (41) pacientes para diferentes tipos de leucemia aguda, pacientes reclutados en diez (10) hospitales ubicados en tres (3) países europeos (España, Reino Unido y Francia).

Los resultados de la Fase I mostraron que ORY-1001 es un fármaco seguro y bien tolerado por los pacientes y con un buen perfil farmacocinético. Se identificaron además biomarcadores de farmacodinamia que permiten predecir la respuesta al fármaco en ciertos subtipos de leucemia aguda y se determinó la dosis máxima recomendada. Es de especial interés señalar que en esta primera fase de escalado de dosis se obtuvo una remisión completa (CRi) y cinco (5) pacientes adicionales mostraron signos de actividad antileucémica definida como reducción en el porcentaje de blastos en sangre periférica. En un brazo de expansión dentro del mismo ensayo en pacientes con leucemias agudas tipo MLL y M6, se intentó determinar indicios de eficacia. Este tipo de brazos adicionales, conocidos coloquialmente en la industria como Fases Ib o Fases IIa, permiten observar indicios de eficacia clínica, aunque carecen de la fortaleza estadística para poder determinarlo con certeza. En este brazo del ensayo se trataron catorce (14) pacientes, diez (10) de ellos con subtipos de leucemia MLL y cuatro (4) con eritroleucemias M6. Asimismo, se observó un elevado porcentaje de diferenciación cuando ésta se evaluaba a nivel molecular por la expresión de genes implicados en la diferenciación, como cuando se evaluaba por diferenciación morfológica de las células cancerosas. Además, se vieron tres (3) respuestas parciales de médula (reducción de blastos) y dos (2) casos de estabilización de la enfermedad.

En total doce (12) pacientes de los cuarenta y un (41) participantes en el estudio mostraron signos de actividad antileucémica, incluyendo una respuesta que cumplía con los criterios del grupo de trabajo internacional para el diagnóstico, la estandarización de los criterios de respuesta, los resultados del tratamiento y las normas de información para ensayos terapéuticos en la LMA al tratarse de una remisión completa con maduración sanguínea incompleta (CRi).

La Sociedad, respaldada por la opinión de sus investigadores clínicos, entiende que el fármaco debe seguir siendo investigado en diferentes condiciones clínicas.

Asimismo, la Sociedad ha trabajado intensamente durante el año 2018 en ultimar los preparativos de sendos ensayos clínicos de Fase IIa con ORY-1001, uno de ellos en leucemia mielóide, después de recuperar todos los derechos de la molécula de Roche sin coste alguno a finales del pasado mes de enero de 2018. En este sentido, se ha diseñado, con ayuda de expertos oncólogos de prestigio internacional, un estudio de Fase IIa en LMA en pacientes ancianos no elegibles para quimioterapia convencional en combinación con otro agente hipometilante. La Sociedad ha solicitado recientemente la autorización para realizar este nuevo estudio clínico a las agencias regulatorias correspondientes, e informará sobre el mismo en su momento.

El potencial de los inhibidores de LSD1 desarrollados por la Sociedad se ha puesto de manifiesto en uno de los primeros estudios que establece una conexión entre la epigenética, y concretamente LSD1, en inmunoncología realizado por la Harvard Medical School, el Dana Farber Cancer Institute y el Boston Children Hospital entre otros centros de prestigio empleando en el mismo moléculas desarrolladas por la compañía (*LSD1 Ablation Stimulates Anti-tumor Immunity and Enables Checkpoint Blockade*. Sheng et al 2018 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.052>). La inmunoncología es un cambio de paradigma frente a las aproximaciones científicas que se han realizado hasta el momento en el campo del cáncer “enseñando y entrenando” el sistema inmune a luchar contra las células cancerosas. Esta conexión entre inmunoncología y LSD1 es relevante porque el estudio muestra que LSD1 es uno de los responsables del bloqueo defensivo que las células tumorales utilizan frente al ataque del sistema inmune y sugiere que la inhibición de LSD1 combinada con el tratamiento del anticuerpo PD-(L)1, un fármaco estrella de la inmunoncología que está cosechando resultados muy prometedores en varios tipos de tumores, es una combinación muy prometedora para usarse en diferentes tipos de cáncer. Los datos de esta investigación resultan de gran importancia para compañías como ORYZON, que es una de las pocas que poseen una molécula clínica inhibidora de LSD1 avanzada, ORY1001, e indicada y lista por tanto para estudios clínicos combinados con inmunoncología.

6.1.1.5. *ORY-1001 y otros cánceres*

Además de en LMA, existen evidencias en la literatura científica de que la inhibición de LSD1 puede ser una alternativa terapéutica válida en otros cánceres de la sangre como leucemia linfoblástica aguda y ciertos tipos de cánceres sólidos como el SCLC y ciertos subtipos de cáncer de mama y otros. Aunque estas evidencias producen sugerencias sobre el posible desarrollo clínico de ORY-1001 en diferentes tumores sólidos, el inversor debe saber que han sido producidas en un número importante de laboratorios universitarios y clínicos de diferentes países y que son totalmente externas a ORYZON y esta no puede responder, por tanto, de la corrección de los datos publicados o de las interpretaciones extraídas por sus autores.

Recientemente CELGENE ha puesto en marcha un ensayo clínico con su inhibidor de LSD1 CC-90011 en pacientes en recaída o refractarios con diferentes tumores sólidos y Linfoma No-Hodgkin (*basket trial*). Asimismo, la compañía SALARIUS está desarrollando su inhibidor de LSD1 (Seclidemstat) en Sarcoma de Ewing y en otros tumores.

6.1.1.5.1. *Cáncer de pulmón*

En lo referente al cáncer de pulmón, científicos de GSK pusieron de manifiesto el potencial de la inhibición de LSD1 como aproximación terapéutica para el tratamiento de un tipo de cáncer de pulmón conocido como SCLC. GSK inició el desarrollo de su inhibidor de LSD1 en un ensayo clínico de Fase I/II en esta indicación, si bien a finales de 2017 comunicó que no proseguía con este ensayo, concentrándose en las indicaciones de LMA y síndrome mielodisplásico (MDS por sus siglas en inglés). Incyte Corporation también está desarrollando un inhibidor de LSD1 en SCLC (INCB59872). Por tanto, la posible expansión a SCLC dentro de los futuros desarrollos de ORY-1001 en tumores sólidos parece un paso razonable en el desarrollo global de la molécula. En este sentido, Roche solicitó y obtuvo el permiso de las diferentes autoridades regulatorias implicadas para iniciar un ensayo clínico de evaluación de seguridad, tolerabilidad y de indicios de eficacia clínica de ORY-1001 en pacientes de cáncer con SCLC.

Los detalles del estudio sobre la eficacia clínica de ORY-1001 en pacientes con SCLC se encuentran disponibles en la página web (<https://clinicaltrials.gov/>) del US National Institute of Health, bajo el nº identificador NCT02913443 y tiene como título *A Dose Finding and Expansion Study of RO7051790 Administered Orally in Participants With Relapsed, Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED SCLC)*. Se trataba de un estudio para la determinación de dosis seguras con un brazo de expansión encaminado a buscar indicios de eficacia de RO7051790 (el código interno de Roche para ORY-1001, también conocido bajo otro código interno de Roche, RG6016) administrado por vía oral en pacientes con SCLC en fase avanzada) en varios países europeos y Canadá. Regulatoriamente era un estudio multicéntrico, abierto, de Fase I, diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de RO7051790 (ORY-1001) en pacientes con SCLC de recaída. Este estudio de expansión de dosis planeaba inicialmente determinar la dosis máxima tolerada y/o la dosis biológica óptima como dosis recomendada de Fase II para RO7051790 (ORY-1001), basada en los perfiles de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica observados después de la administración oral del fármaco. En este sentido, estaba previsto reclutar setenta (70) pacientes para el estudio. El citado estudio se inició a finales de 2016 y estaba prevista su terminación en 2019. No obstante, la decisión de Roche de detener su programa en LSD1 por razones estratégicas no ha permitido completar el programa inicialmente planteado.

La Sociedad ha trabajado intensamente durante el año 2018 en ultimar los preparativos de sendos ensayos clínicos de Fase IIa con ORY-1001, uno en leucemia mieloide y otro en SCLC, después de recuperar todos los derechos de la molécula de Roche sin coste alguno a finales del pasado mes de enero de 2018. En este sentido se ha diseñado, con ayuda de expertos oncólogos de prestigio internacional, un estudio de Fase IIa en pacientes con SCLC en recaída en primera línea, sensibles a quimioterapia en combinación con el agente estándar. La Sociedad ha solicitado la autorización para realizar este nuevo estudio clínico a la AEMPS, e informará sobre el mismo en su momento.

6.1.1.5.2. *Cáncer de mama*

La LSD1 podría ser una diana terapéutica útil en varios tipos de cáncer de mama; en particular, los inhibidores de la LSD1 podrían tener utilidad en el tratamiento de cánceres ER- α -negativo

para los que las opciones terapéuticas son mínimas, basado en datos publicados en la literatura científica por terceros. Por estas razones diversos grupos han estudiado la relación entre LSD1 y ER- α y han demostrado en publicaciones científicas que la inhibición de la desmetilación producida por LSD1 reduce o elimina la capacidad de unión de ER- α a las regiones de control de los genes de respuesta al estrógeno y provoca un fuerte efecto anti-proliferativo en las células del cáncer de mama. De hecho, la terapia combinatoria de anti-estrógenos con inhibidores de la LSD1 mostró un efecto terapéutico significativamente mejor en comparación con la terapia endocrina sola para inhibir el crecimiento celular. Se ha sugerido finalmente que los inhibidores de LSD1 podrían restaurar la sensibilidad de las células de cáncer de mama resistentes a la terapia con el tratamiento hormonal. La compañía SALARIUS está desarrollando su inhibidor LSD1 (Seclidemstat) en cáncer de mama TNBC y ovario.

6.1.1.6. Los inhibidores de LSD1 en otras enfermedades: uso en enfermedades neurodegenerativas

Los inhibidores de LSD1 y de otras enzimas epigenéticas pueden desempeñar también un papel en enfermedades no malignas como ciertas afecciones hematológicas, enfermedades inflamatorias y en infecciones virales. Además de éstas, en las enfermedades neurodegenerativas los inhibidores epigenéticos pueden desempeñar un papel muy importante.

Las evidencias científicas de las últimas décadas han demostrado de forma concluyente que la inhibición de ciertas enzimas epigenéticas como HDAC-1 y HDAC-2 mediante fármacos inhibidores producen mejoras muy significativas en diversos modelos animales de diferentes enfermedades neurodegenerativas humanas. Estos inhibidores de HDAC no han podido progresar en los estudios clínicos en humanos debido a su insuficiente selectividad y los abundantes efectos secundarios. No obstante, en el cerebro, frecuentemente HDAC1 y HDAC-2 son miembros de los mismos complejos moleculares reguladores cuyos complejos podrían ser potencialmente desestabilizados por LSD1 y fármacos contra LSD1 sin incurrir en efectos secundarios relevantes.

ORYZON ha sido pionera en este campo para señalar el potencial terapéutico de los nuevos inhibidores epigenéticos y más concretamente de los inhibidores de KDMs como LSD1 en enfermedades neurodegenerativas como la EA, de Parkinson o el Corea de Huntington.

Los inhibidores de LSD1 desarrollados por ORYZON han demostrado en diferentes modelos animales de la enfermedad de Huntington (moscas de vinagre y ratones transgénicos), que eran capaces de producir ciertas mejoras en algunos de los parámetros medidos (motores y/o cognitivos). Como se describe a continuación en mayor detalle, la molécula ORY-2001 ha demostrado de forma sólida que detiene de forma radical el deterioro cognitivo en los ratones modelo de la EA SAMP-8. El tratamiento crónico en estos animales es bien tolerado y no produce efectos secundarios apreciables.

6.1.1.7. El Programa ORY-2001 de ORYZON para el tratamiento del Alzheimer

El programa de inhibidores de LSD1 ya había demostrado actividad en modelos animales de otras enfermedades como el Corea de Huntington y el Parkinson con moléculas prototipo.

En los últimos años la Sociedad ha desarrollado una molécula mucho más avanzada y refinada (ORY-2001) que ha sido capaz de demostrar unos resultados muy llamativos en los modelos de

ratón con envejecimiento acelerado SAMP8. Estos ratones desarrollados originalmente en la Universidad de Kyoto (Japón), envejecen a un ritmo mucho más rápido que sus congéneres normales y muestran una pérdida muy acelerada de memoria a partir del cuarto mes. Ratones SAMP8 tratados con ORY-2001 por vía oral durante una (1) semana, un (1) mes, dos (2) meses o cuatro (4) meses mostraron una recuperación absoluta de sus capacidades de memoria hasta los niveles de sus congéneres normales. En experimentos de brazos cruzados se demuestra que el efecto beneficioso es duradero incluso un (1) mes después de la última administración del fármaco. Al provocar un retraso de uno (1) o tres (3) meses en el inicio, respecto a los otros grupos de animales tratados con el fármaco, los ratones siguen siendo capaces de restaurar de forma completa la memoria en los test realizados. Estos resultados son sugestivos de una capacidad de modificación de la enfermedad. Asimismo, se han observado resultados positivos de recuperación de la memoria con ORY-2001 en ratones modelo de la enfermedad del Corea de Huntington 6/1.

Estos experimentos han sido parcialmente sufragados (con una primera ayuda reembolsable de 300.000 dólares de EEUU concedida en 2010 y una segunda ayuda reembolsable de 270.000 dólares de EEUU concedida en 2015) por la ADDF, una de las organizaciones de pacientes (*charity*) más potente de EEUU en la lucha contra esta enfermedad, siendo estas dos (2) primeras ayudas para sufragar los experimentos relativos al modelo de desarrollo preclínico de ORY-2001 en ratones SAMP8. Posteriormente, en el año 2017 la ADDF concedió una tercera ayuda por importe de 300.000 dólares de EEUU para el desarrollo de biomarcadores de utilidad clínica para la monitorización y seguimiento del tratamiento con el fármaco ORY-2001.

Cabe señalar que ORYZON es la única compañía española que ha recibido financiación de la ADDF hasta la fecha.

A la fecha de registro del presente documento, la ADDF ha ejercido la totalidad de los derechos de opción de compra sobre acciones que tenía reconocidos en virtud de las ayudas reembolsables. En consecuencia, la ADDF se ha incorporado al accionariado de la Sociedad y mantiene una participación representativa del 0,63% del capital social.

Se ha avanzado asimismo en nuevos experimentos preclínicos con ORY-2001 y en la caracterización del mecanismo de acción en otras indicaciones en enfermedades del sistema nervioso central que la Sociedad considera que pueden ser una opción relevante en el desarrollo clínico del fármaco. De entre ellas se pueden mencionar experimentos preclínicos que producen mejoras en la gestión y respuesta al estrés, reducción de la agresividad y la desconexión social e incremento de la sociabilidad de los animales. Es importante destacar que estos resultados pueden tener una translación al tratamiento de alteraciones comportamentales presentes en pacientes con enfermedades diversas como el Parkinson, el síndrome autista, la depresión y otras. Estos datos podrían por consiguiente ampliar significativamente el potencial desarrollo clínico de ORY-2001 más allá de las actuales indicaciones de EA y esclerosis múltiple en las que la Sociedad está actualmente avanzando clínicamente. Con este objetivo ORYZON está preparando un primer ensayo “cesta” en agresión en pacientes de diferentes indicaciones.

6.1.1.8. El Programa ORY-2001 de ORYZON para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Los experimentos realizados en los ratones modelos de alzhéimer revelaron que en el hipocampo de dichos animales, la región del cerebro donde se elabora la memoria, se produce un descenso de la expresión génica de una serie de genes implicados en la respuesta inflamatoria, entre ellos S100A9, una proteína proinflamatoria implicada en diversos procesos

patológicos. El proceso de neuroinflamación ha sido vinculado de varias formas a la génesis y progresión del alzhéimer, de hecho S100A9 es una de las diez (10) proteínas más sobreexpresadas en la corteza cerebral en el desarrollo de la EA, pero también ha sido ampliamente descrito en otras enfermedades.

Los complejos de proteínas proinflamatorias con S100A9 se expresan y liberan en sitios inflamatorios. También se ha observado una correlación entre los niveles séricos de S100A9 y el grado de actividad de las enfermedades inflamatorias. La industria farmacéutica ha estado explorando fármacos que se dirigen contra S100A9 como tratamiento para enfermedades autoinmunes / inflamatorias en seres humanos. De particular interés resulta uno de estos, Laquinimod, que se está explorando actualmente para el tratamiento de la esclerosis múltiple con dos (2) ensayos de Fase III (ALLEGRO, Assessment of Oral Laquinimod in Preventing Progression in Multiple Sclerosis y BRAVO, Benefit–Risk Assessment of Avonex and Laquinimod) y también para la enfermedad de Huntington en un Fase II (LEGATO-HD: A Clinical Study in Subjects With Huntington's Disease to Assess the Efficacy and Safety of Three Oral Doses of Laquinimod).

La Sociedad decidió investigar el efecto del fármaco ORY-2001 en modelos de enfermedades adicionales en los que se ha encontrado que S100A9 está sobreexpresado. Uno de estos modelos es el modelo de encefalitis autoinmune experimental en ratones, que se considera un modelo significativo y de alta predicción translacional para la esclerosis múltiple.

Los resultados obtenidos en este modelo mostraron claramente que ORY-2001 producía un fuerte efecto protector en los animales tratados que no morían ni desarrollaban parálisis motoras de importancia. Tampoco aparecían lesiones medulares como zonas de infiltración de células del sistema inmune ni áreas de desmielinización. Experimentos comparativos en paralelo con Fingolimod (Gilenya®, comercializado por Novartis y considerado uno de los medicamentos estándar en el tratamiento de la esclerosis múltiple) mostraban que en las fases iniciales (*efector phase*) del ataque autoinmune, brote o *flair*, los animales estaban mejor protegidos cuando se trataban con ORY-2001 que cuando eran tratados con Fingolimod. La respuesta a ORY-2001 era más rápida y más intensa en esta fase. Esta era la primera vez que se reportaba el beneficio de inhibir la demetilación de histonas, campo donde ORYZON es líder, en enfermedades autoinmunes y sugería un potencial de ORY-2001 como una alternativa terapéutica en esclerosis múltiple. Los citados resultados se presentaron en el Congreso Internacional ECTRIMS-ACTRIMS 2017 celebrado en octubre 2017 en París, entre otros.

Experimentos con otros modelos animales de esclerosis múltiple como el modelo de encefalomiелitis viral de Thyley también demuestran que ORY-2001 produce una fuerte protección clínica, reduce la activación de la microglia y mejora la protección axonal. Estos resultados fueron presentados por la Sociedad en febrero de 2018, en la conferencia internacional III- Foro anual ACTRIMS-2018 en San Diego con un poster titulado "*ORY-2001 reduce la infiltración de células inflamatorias en el modelo del virus de la encefalomiелitis murina de Theiler poniendo de manifiesto el componente epigenético en la EM*".

Los análisis de la relevancia de los resultados, que fueron además contrastados con expertos independientes de reconocido prestigio en esta enfermedad, han hecho que la Sociedad decidiera ampliar el espectro de indicaciones clínicas a las que se dirige ORY-2001 a esclerosis múltiple, lo que contribuye a incrementar el potencial comercial del programa.

En este sentido, ORYZON ha reforzado su capacidad de análisis en la valoración de esta enfermedad con la incorporación del Dr. Xavier Montalbán al Comité Asesor Científico de la

Sociedad. El Dr. Montalbán es un experto de referencia internacional en el campo de la esclerosis múltiple y es el Director del Centro de referencia Internacional CEMCAT.

6.1.1.9. El programa ORY-2001 en Fase I clínica

La Sociedad sometió a finales de 2015 el dossier regulatorio para obtener la autorización del ensayo clínico de Fase I a la AEMPS. El objetivo de este estudio era evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de ORY-2001 en hombres y mujeres sanos y también en población anciana. El ensayo se realizó en el Hospital Sant Pau de Barcelona, en España. Este ensayo clínico en Fase I fue un estudio de doble ciego, paralelo y de dosis ascendentes únicas y múltiples.

En abril de 2016 la Sociedad anunciaba el inicio del ensayo clínico en Fase I con ORY-2001. La inclusión del primer sujeto iniciaba así el desarrollo clínico de la molécula. En julio de 2016 la Sociedad anunciaba el éxito de la primera parte de la Fase I en la que se demostraba, en las condiciones diseñadas del ensayo, la seguridad y tolerabilidad del fármaco y se caracterizaba por vez primera la farmacocinética y farmacodinamia de ORY-2001 en humanos. También se demostró que ORY-2001 es un fármaco oral que cruza la barrera hematoencefálica llegando al cerebro donde inhibe selectivamente las enzimas LSD1 y MAO-B.

Este resultado positivo del estudio condujo a ORY-2001 a la Fase II del programa de desarrollo clínico en el año 2017, en pacientes con esclerosis múltiple y EA.

La Sociedad recibió el 31 de octubre de 2017 la aprobación para un ensayo clínico de la AEMPS para llevar a cabo un ensayo clínico de Fase IIa con ORY-2001 en pacientes de esclerosis múltiple (EM). El estudio, llamado SATEEN (Seguridad, Tolerabilidad y Eficacia de un enfoque EpigeNético para el tratamiento de la esclerosis múltiple) se lleva a cabo en nueve (9) hospitales españoles y está diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, de tres (3) brazos, de treinta y seis (36) semanas paralelo para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con EMRR y esclerosis múltiple secundaria progresiva. En enero de 2018, la Sociedad anunció el reclutamiento del primer paciente en este ensayo. A la fecha de registro del presente documento, el reclutamiento de este estudio clínico prosigue su curso y varios pacientes han sido tratados durante varios meses sin que por el momento se hayan detectado problemas de seguridad.

En abril de 2018, la Sociedad anunciaba la aprobación de un ensayo clínico por la AEMPS para llevar a cabo un ensayo de Fase IIa con ORY-2001 en pacientes con EA. El estudio, llamado ETHERAL, se llevará a cabo en diferentes hospitales españoles y también británicos y franceses. En mayo de 2018 se anunciaba la aprobación por la ANSM y la MHRA y el 14 de mayo se anunciaba la inclusión de los tres (3) primeros pacientes en el estudio. ETHERAL está diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado, de tres (3) brazos paralelos, uno (1) con placebo y dos (2) con dosis activas, de veintiséis (26) semanas de duración para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con EA en estadio leve y moderado. El estudio reclutará inicialmente noventa (90) pacientes e incorpora además como objetivos secundarios las diferentes dimensiones que se manifiestan en los pacientes de esta enfermedad, no solo la evolución de la memoria sino también las alteraciones del comportamiento presentes en los enfermos en este estadio como la agresividad y la desconexión social. En el ensayo se medirán también los niveles de diversos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo entre ellos S100A9. La Sociedad espera lanzar un estudio gemelo en EEUU en los próximos meses.

ORYZON ha demostrado que tiene la capacidad a nivel regulatorio de conseguir de las distintas Agencias del Medicamento la aprobación de dosieres de medicamentos experimentales, de diseñar y gestionar ensayos clínicos en humanos y, no menos importante, que puede llegar también a acuerdos de alto valor económico con los líderes farmacéuticos mundiales apostando por dianas nuevas y moléculas pioneras en la industria internacional (*first in class*).

6.1.2. Indicación de todo nuevo producto y/o servicio significativos que se hayan presentado y, en la medida en que se haya divulgado públicamente su desarrollo, dar la fase en que se encuentra

Como se ha indicado en los apartados anteriores, la molécula ORY-2001 para el tratamiento de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas ha tenido un desarrollo intenso. La caracterización farmacológica y los datos preclínicos han sido objeto de múltiples presentaciones a congresos internacionales que han sido recogidos por las notas de prensa que pueden ser consultadas en la página web corporativa de la Sociedad (www.oryzon.com). ORY-2001 se encuentra en Fase IIa en su desarrollo clínico. Estos ensayos clínicos de Fase IIa son multicéntricos y se realizan con asignación aleatoria, en doble ciego y controlado contra placebo para investigar la seguridad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de la molécula en pacientes y determinar primeros signos de actividad clínica.

De la misma manera, tras la recuperación de los derechos de ORY-1001, la Sociedad ha trabajado intensamente durante 2018 en ultimar los preparativos de sendos ensayos clínicos de Fase IIa con ORY-1001 en LMA y en SCLC. La Sociedad ha solicitado o planea solicitar en breve la autorización para realizar estos nuevos estudios clínicos a las agencias regulatorias, e informará sobre los mismos en su momento.

Adicionalmente ORYZON dispone de ORY-3001, una molécula que fue denominada como candidato preclínico a mediados del año 2016 para otras enfermedades no desveladas por motivos de competitividad y protección de patentes. ORY-3001, en fase preclínica para indicaciones no oncológicas, ha finalizado con éxito la toxicología regulatoria necesaria para obtener los permisos de inicio de estudios clínicos.

El resto de los productos del *pipeline* se encuentran en una fase más temprana y resulta difícil prever la conclusión de los estudios preclínicos. Asimismo, la decisión de iniciar la fase preclínica regulatoria y los estudios clínicos dependerá tanto del éxito del programa interno como de la evaluación del estado de los programas de desarrollo de los competidores. La Sociedad está en un proceso de *scouting* o exploración para incorporar eventualmente más proyectos epigenéticos que complementen el *pipeline*.

6.2. Mercados principales. Desglose de los ingresos totales por categoría de actividad y mercado geográfico para cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica

Los ingresos totales de la Sociedad se obtienen en el mercado europeo y se encuentran descritos en los apartados 20.1.2.1, 20.1.2.2 y 20.1.2.4 de la Sección II del presente documento. Puesto que los productos de la Sociedad están dirigidos a un mercado global, el correspondiente acuerdo de licencia incluirá las provisiones necesarias para asegurar la comercialización futura en todos los mercados relevantes.

6.3. Cuando la información dada de conformidad con los puntos 6.1.y 6.2. se haya visto influenciada por factores excepcionales, debe mencionarse este hecho

La Sociedad suscribió con Roche en abril de 2014 un Acuerdo de licencia (descrito en el apartado 6.4.2. de la Sección II del presente documento), que fue resuelto en julio de 2017, habiendo recuperado la Sociedad los derechos de desarrollo y comercialización de ORY-1001 en enero de 2018.

6.4. Si es importante para la actividad empresarial o para la rentabilidad del emisor, revelar información sucinta relativa al grado de dependencia del emisor de patentes o licencias, contratos industriales, mercantiles o financieros, o de nuevos procesos de fabricación

6.4.1. Contratos relevantes con CROs

La situación de diversificación de ORYZON respecto a sus proveedores se considera adecuada y no presenta una concentración que ponga en peligro el aprovisionamiento de material clave para la realización de su actividad y avance de sus actividades de I+D. El desarrollo preclínico se realiza con diversas CROs que mantienen estándares de calidad adecuados (bien de buenas prácticas de laboratorio, GLPs o bien de fabricación, GMPs) y que, en los procesos críticos (como el caso de los estudios de toxicidad regulatoria), se encuentran auditadas por las autoridades regulatorias competentes.

Los ensayos clínicos se sustentan en *clinical research organizations*, quienes realizan la implementación, el seguimiento y el control operacional y de calidad del ensayo clínico, y son únicas para cada ensayo clínico, lo que supone un riesgo de concentración. La Sociedad mitiga este riesgo de concentración con la subcontratación directa de actividades, como por ejemplo analíticas y estudios de imagen.

6.4.2. Contrato de licencia del fármaco ORY-1001

El 28 de marzo de 2014, con efectos 1 de abril de 2014, ORYZON firmó un Acuerdo de licencia en exclusividad con la multinacional farmacéutica Roche relativo a dos (2) de las diecinueve (19) familias de patentes que la Sociedad tenía en ese momento en torno a la diana LSD1.

De conformidad con los términos del Acuerdo, ORYZON recibió 21 millones de dólares de EEUU (15.983.863,64 euros) (importe cuyo cobro fue devengado y percibido) que se desglosan en: (i) 17 millones de dólares de EEUU (12.347.500 euros) en concepto de pago inicial y (ii) 4 millones de dólares de EEUU (3.636.363,64 euros) correspondientes al cumplimiento de un hito clínico referido a la determinación de la dosis recomendada.

Con relación al Acuerdo con Roche, la Sociedad capitalizó un activo intangible en su balance a 31 de diciembre de 2013 por un importe bruto de 3.287 miles de euros, activo que ha sido totalmente amortizado. El valor neto contable del proyecto asociado al Acuerdo a 31 de diciembre de 2017 es de 0 euros, siendo la amortización acumulada de éste a dicha fecha de 3.287 miles de euros.

Adicionalmente, el Acuerdo también incluía un Programa para el periodo comprendido entre los meses de abril de 2014 y marzo de 2016, con posibilidad de ser prorrogado en función de las necesidades requeridas. Dicho Programa tuvo como objetivo alcanzar un mayor entendimiento del potencial de los inhibidores de LSD1 en oncología y hematología. El

correspondiente contrato de servicios, que se incluía en el Acuerdo, fue renovado por un periodo de un (1) año, con nuevas condiciones y recursos adaptados a las necesidades requeridas para alcanzar los objetivos del mismo. La prórroga de dicho contrato se extendió para el periodo comprendido entre los meses de abril de 2016 y marzo de 2017.

Con carácter adicional a los 21 millones de dólares de EEUU, en virtud del Acuerdo, se han facturado en concepto de ingresos por servicios, de conformidad con lo descrito en el presente apartado, las siguientes cantidades como retribución a su colaboración en el Programa: (i) en el periodo comprendido entre el 1 de abril de 2014 al 31 de diciembre de 2014, la Sociedad facturó por este concepto la cantidad de 610.484 euros; (ii) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2015, la Sociedad facturó 1.036.721 euros; (iii) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2016, la Sociedad facturó 372.130 euros; y (iv) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2017 la Sociedad ha facturado 19.906 euros.

Con fecha 19 de julio de 2017, Roche notificó a la Sociedad que, debido a un cambio en sus prioridades estratégicas de su porfolio, había decidido discontinuar el desarrollo clínico del fármaco experimental ORY-1001 (RG6016) y, como consecuencia de esta decisión, los derechos de desarrollo y comercialización han sido recuperados por ORYZON sin que suponga coste alguno para ésta ni devolución de los importes recibidos en virtud de ese contrato.

En virtud de los términos del Acuerdo, ORYZON recuperó ORY-1001 con fecha efectiva 19 de enero de 2018. Esta molécula está en un estado más avanzado que cuando se realizó la licencia en 2014, que iniciaba Fase I y en la actualidad está lista para empezar estudios de Fase IIa. La Sociedad ha iniciado trabajos para continuar con el desarrollo clínico de ORY-1001, siendo su objetivo, alcanzar nuevos acuerdos de licencia.

6.4.3. Dependencia de patentes

Por su parte, la propiedad de patentes constituye un elemento estratégico y fundamental en el negocio de ORYZON.

En este sentido, en el apartado 11 de la Sección II del presente documento, se incluye una descripción general de la cartera de patentes de ORYZON, así como una breve descripción de la situación de las patentes de aquellos productos más relevantes que explota ORYZON.

6.5. Se incluirá la base de cualquier declaración efectuada por el emisor relativa a su posición competitiva

6.5.1. Posición competitiva en epigenética y en el campo de la oncología

ORYZON se posiciona como una compañía biofarmacéutica especializada en el campo de la epigenética.

Las primeras dianas epigenéticas caracterizadas fueron las HDAC descritas a finales de los años 90 y pronto se desarrollaron los primeros compuestos farmacológicos, los inhibidores de HDAC, a los que se hace referencia en la figura anterior como epigenética de primera generación. No obstante, los HDAC están constituidos por dieciocho (18) familias con algunos miembros muy similares entre sí, lo que complica su uso para desarrollar fármacos suficientemente selectivos. La epigenética de segunda generación explora un nuevo conjunto de dianas, que son responsables de otras modificaciones de las histonas, agrupables hasta la fecha en tres (3) “superfamilias”: (i) inhibidores de demetilinas (KDMs, histone demethylases); (ii) inhibidores de metiltransferasas (HMT, *histone methyltransferases*); e (iii) inhibidores de Bromodominio-Extraterminal. Todas estas nuevas dianas son mucho más diferenciadas y han permitido el desarrollo de compuestos farmacológicos más selectivos.

El potencial terapéutico de los inhibidores epigenéticos de primera generación fue explorado inicialmente en el campo de la neurología y pronto se expandió su investigación al cáncer y otras dolencias. De igual forma los inhibidores de segunda generación están siendo explorados en cáncer y progresivamente en otras áreas terapéuticas.

De entre las compañías pequeñas, un número reducido de ellas (EPIZYME, CONSTELLATION y ORYZON) tienen diversas moléculas en su pipeline. La tabla inferior resume (de forma no exhaustiva) la situación actual. Otras compañías desarrollan sus inhibidores de LSD1 o sus inhibidores de otras dianas farmacológicas epigenéticas en más de una indicación (IMAGO en LMA y síndrome mielodisplásico (MDS por sus siglas en inglés); SALARIUS en cáncer de mama, ovario, próstata y sarcoma de Ewing):

Company	Drug	Description	Indication	Stage
Imago Biosciences	IMG-7289	Inhibidor LSD1	AML / MDS	Phase I
RESVERLOGIX	RVX-208 apabetalone,	Bromodomain Inhibidor BET	Aterosclerosis (MACE)	Phase III
ORYZON GENOMICS	ORY-1001	Inhibidor Demetilasa especifica de lisina (LSD1)	Leucemia mielógena aguda (AML)	Phase IIa
	ORY-1001	Inhibidor Demetilasa especifica de lisina (LSD1)	SCLC	Phase IIa
	ORY-2001	Inhibidor dual LSD1-MAOB	Alzheimer leve y moderado	Phase IIa
	ORY-2001	Inhibidor dual LSD1-MAOB	Esclerosis multiple (RR y SP)	Phase IIa
	ORY-2001	Inhibidor dual LSD1-MAOB	Ensay "Basket" en Agresión	Phase Iia (en preparacion)
	ORY-3001	Inhibidor especifico de LSD1	Indicación huerfana no declarada	Listo para Fase I
CONSTELLATION PHARMACEUTICALS	CPI-1205	Inhibidor EZH2	metastatic castration-resistant prostate cancer	Phase I/II
	CPI-205	Inhibidor EZH2	other cancers	Phase I/II
	CPI-0610	Bromodomain Inhibidor BET	Myelofybrosis	Phase I/II
EPIZYME	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Mesothelioma	Phase II
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	lymphomaB cells non Hodgkin	Phase II
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Tumores solidos definidos molecularmente	Phase II
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Cancer de Ovario	Phase II
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Cancer de pulmon celula NO pequeña (NSCLC)	Phase I
SALARIUS PHARMACEUTICALS	Secidemstat	Inhibidor LSD1	Sarcoma Ewing	Phase I
	Secidemstat	Inhibidor LSD1	Cáncer de próstata	Phase I
	Secidemstat	Inhibidor LSD1	Cancer de Mama y Ovario	Phase I

De entre las compañías grandes, varias tienen diversas moléculas en su *pipeline*. La tabla inferior resume (de forma no exhaustiva) la situación actual del pipeline de las más relevantes:

Company	Drug	Description	Indication	Stage
GSK	GSK2879552	Inhibidor LSD1	Leucemia mielógena aguda (AML) y MDS	Phase II
	GSK525762	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Cánceres, incluyendo carcinomas de línea media NUT (proteína nuclear del testículo; C15 o f55)	Phase I
	GSK2816126	Inhibidor EZH2	Linfomas, incluyendo aquellos con mutaciones <i>EZH2</i>	Phase I
MERCK (acquired ONCOETHIX)	OTX015	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Neoplasias hematológicas	Phase I
ROCHE (acquired Tensha)	TEN-010	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Cánceres, incluyendo carcinomas de línea media NUT	Phase I
BAYER	BAY1238097	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Patients with solid tumors (all comers) and lymphoma	Phase I
CELGENE	CC-90011	Inhibidor LSD1	Relapsed and/or Refractory Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphomas	Phase I
	CC90010	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Tumores solidos avanzados y Linfoma No-Hodgkin refractario o en recaída	Phase I
	Rocilinostat (ACY-1215) (Acquired ACETYLON)	Inhibidor histona deacetilasa oral selective 6 (HDAC6)	Mielanoma múltiple (MM)	Phase I/II
INCYTE CORPORATION	INCB054329	Bromodomain Inhibidor BET	Neoplasias linfoproliferativas recaídas / refractarias o AML	Phase I
	INCB059872	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	Advanced cancers	Phase I
	INCB063896	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	SCD Sickle Cell disease / Anemia Falciforme	Predinica

Company	Drug	Description	Indication	Stage
GSK	GSK2879552	Inhibidor LSD1	Leucemia mielógena aguda (AML) y MDS	Phase II
	GSK525762	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Cánceres, incluyendo carcinomas de línea media NUT (proteína nuclear del testículo; C15 o f55)	Phase I
	GSK2816126	Inhibidor EZH2	Linfomas, incluyendo aquellos con mutaciones <i>EZH2</i>	Phase I
MERCK (acquired ONCOETHIX)	OTX015	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Neoplasias hematológicas	Phase I
ROCHE (acquired Tensha)	TEN-010	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Cánceres, incluyendo carcinomas de línea media NUT	Phase I
BAYER	BAY1238097	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Patients with solid tumors (all comers) and lymphoma	Phase I
CELGENE	CC-90011	Inhibidor LSD1	Relapsed and/or Refractory Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphomas	Phase I
	CC90010	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Tumores solidos avanzados y Linfoma No-Hodgkin refractario o en recaída	Phase I
	Rocilinostat (ACY-1215) (Acquired ACETYLON)	Inhibidor histona deacetilasa oral selective 6 (HDAC6)	Mielanoma múltiple (MM)	Phase I/II
INCYTE CORPORATION	INCB054329	Bromodomain Inhibidor BET	Neoplasias linfoproliferativas recaídas / refractarias o AML	Phase I
	INCB059872	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	Advanced cancers	Phase I
	INCB063896	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	SCD Sickle Cell disease / Anemia Falciforme	Predinica

Respecto a la epigenética de primera generación que ha explorado, de forma casi exclusiva, el potencial de los inhibidores de HDAC, ya ha conseguido tener sus primeros fármacos aprobados en el área del cáncer y, a pesar de las dificultades que ocasiona su falta de selectividad, determinados ensayos clínicos intentan ampliar sus aplicaciones terapéuticas.

Las siguientes tablas resumen, de forma no exhaustiva, la situación actual de competidores de la Sociedad en el campo de la epigenética de primera generación, careciendo la Sociedad de moléculas en este campo:

FDA – Terapias epigenéticas autorizadas					
Agente	Clase	Compañía	Fecha autorización	Indicación autorizada	Bases de la autorización
Azacitidina (Vidaza)	Inhibidor DNMT	CELGENE CORPORATION	2004	Subtipos del síndrome mielodisplástico FAB	Ensayos en fase III reflejan 15,7% ORR (análisis primario) y 165.5-días de duración media de respuesta parcial o mejor
Decitabina (Dacogen)	Inhibidor DNMT	EISAI	2006	Síndrome mielodisplástico	Ensayos en fase III reflejan 17% ORR (en población ITT) y 165.5-días de duración media de respuesta
Vorinostat (Zolinza)	Inhibidor Pan-HDAC	MERCK	2006	Linfoma cutáneo de células T	Ensayos en fase IIb reflejan 29,7% ORR una duración media de respuesta no alcanzada pero estimada en >6 meses
Romidespina (Istodax)	Inhibidor clase HDAC	CELGENE CORPORATION	2009	Linfoma cutáneo de células T	2 estudios demuestran 34%-35% ORRs y 11-15 meses de duración media de respuesta
Ruxolitinib (Jakafi)	Inhibidor (JAK 1/2)	INCYTE PHARMACEUTICALS	2011	Mielofibrosis intermedia o de alto riesgo	Ensayos en fase III COMFORT-I (vs placebo) y COMFORT-II (vs mejor terapia disponible) reflejan 41,9% de pacientes en 24 semanas y 28,5% de pacientes en 48 semanas, respectivamente, una reducción del volumen del bazo de alrededor del 35% de base

* DNMT se refiere a DNA metiltransferasa; HDAC, histona deacetilasa; ITT, intención de tratar; JAK, Janus quinasas; ORR, tasa global de respuesta. Fuente: Información de prescripción para agentes individuales.

Más información en: <http://www.onclive.com/publications/Oncology-live/2013/october-2013/Targeting-Epigenetics-for-Cancer-Therapy-Scores-of-Agents-Capture-Interest-of-Researchers#sthash.zUmMuyvT.dpuf>

Terapias epigenéticas seleccionadas en desarrollo clínico			
Agente	Clase	Sponsor	Estado del desarrollo
Panobinostato (LBH589)	Inhibidor Pan-HDAC	NOVARTIS	Ensayos en fase III en linfoma Hodgkin y melanoma múltiple, estudios en fase II/III en linfoma cutáneo de células (NCT01034163, NCT01023308, NCT00425555)
Entinostato (MS-275, SNDX-275)	Inhibidor clase HDAC	SYNDAX PHARMACEUTICALS, INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER	Ensayos en fase I y II en un rango de indicaciones incluyendo linfoma Hodgkin y cáncer de riñón. Ensayos en fase II en cáncer de mama llevó al nombramiento de FDA como "Breakthrough Therapy" en 2013. Ensayos en fase III en cáncer de mama está en proceso de selección. (NCT00866333, NCT01038778, NCT01349959)
Belinostato (PXD101)	Inhibidor Pan-HDAC	TOPOTARGET/ SPECTRUM PHARMACEUTICALS, INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER	Ensayos en fase II en linfoma de células T, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovarios y tumores hematológicos (NCT00357032, NCT01310244, NCT00274651, NCT00301756)
Pracinostato (SB939)	Inhibidor HDAC	MEI PHARMA/ SYNERACT HCR, NCIC GRUPO DE ENSAYOS CLÍNICOS	Ensayos en fase II en síndrome mielodisplásico, LMA, sarcoma metastásico/recurrente (NCT01873703, NCT01912274, NCT01112384)
Givinostato	Inhibidor HDAC	INCYTE PHARMACEUTICALS	Ensayo en fase II en neoplasias mieloproliferativas (NCT01761968)
Sulfato phenelzine	Inhibidor HDM	ITALFARMACO	Ensayo en fase II en cáncer de próstata (NCT01253642)
EGCG (extracto de té verde)	Inhibidor DNMT	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE/ INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER	Ensayo en fase II en mieloma múltiple (NCT01589887)
Ácido valproico	Inhibidor HDAC	BARBARA ANN KARMANOS CANCER INSTITUTE/ INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER	Ensayo en fase II en cáncer de mama (NCT01900730)

*DNMT hace referencia a DNA metiltransferasa; HDAC, histona deacetilasa; HDM, histona demetilasa. Fuente: Registro de Ensayos Clínicos NIH, www.ClinicalTrials.gov.

Más información en: <http://www.onclive.com/publications/Oncology-live/2013/october-2013/Targeting-Epigenetics-for-Cancer-Therapy-Scores-of-Agents-Capture-Interest-of-Researchers#sthash.zUmMuyyT.dpuf>

Tipo de cáncer	Terapia epigenética	Combinación de fármacos	Selección de pacientes	Respuesta	Validación PD de dianas	Referencias
Tumores del estroma gastrointestinal	Panobinostato (Inhibidor pan-deacetilasa)	Panobinostat e imatinib	Pacientes con del estroma gastrointestinal metastásico refractario a las terapias de imatinib y sunitinib	1 de 11 respuestas parciales; 7 de 11 enfermedades estables; 3 de 11 enfermedades progresivas	Si	87
Cáncer colateral	Decitabina (agente	Decitabina y panitumumab	Pacientes con enfermedades	2 de 20 respuestas parciales;	No	88

metastásico tipo KRAS	desmetilante)	(anticuerpo monoclonal contra el EGFR)	progresivas en terapia estándar y previamente tratados con cetuximab	11 de 20 enfermedades estables; 1 de 20 enfermedades progresivas		
Tumores sólidos avanzados	Azacitadina, (agente desmetilante); Ácido valproico (Inhibidor pan-deacetilasa)	Azacitadina, ácido valproico y carboplatino	Cáncer avanzado y progresión después de la terapia estándar (basada en platino) o no disponibilidad de terapia efectiva estándar	6 de 32 enfermedades estables;	Si	89
				26 de 32 enfermedades progresivas		
				3 de 15 respuestas parciales CA125;		
				1 de 15 respuestas parciales RECIST		
Cáncer de ovario epitelial	Azacitadina, (agente desmetilante)	Azacitadina y carboplatino	Progresión o reaparición en los 6 meses de compuesto basado en platino	1 de 17 respuestas completas;	Si	90
				5 de 17 respuestas parciales		
				1 de 29 respuestas completas;		
				3 de 29 respuestas parciales		
Cáncer de ovario epitelial	Belinostat (inhibidor pan-deacetilasa)	Belinostat y carboplatino	Reaparición de la enfermedad antes o a los 6 meses desde el último tratamiento de platino y taxol	19 de 34 PSADT >3 meses;	No	93
				11 de 34 PSADT >6 meses;		
				9 de 34 PSADT >9 meses		
				8 de 34 respuestas parciales		
Cáncer de ovario epitelial	Azacitadina, (agente desmetilante)	Azacitadina y carboplatino	Progresión o reaparición en los 6 meses de compuesto basado en platino	2 de 27 respuestas objetivas	Si	90
				15 de 35 respuestas objetivas		
Cáncer de próstata	Azacitadina, (agente desmetilante)	Azacitadina, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y anti-andrógenos	Progresión en el bloqueo de andrógenos combinados	1 de 29 respuestas completas;	Si	91
				3 de 29 respuestas parciales		
				19 de 34 PSADT >3 meses;		

Cáncer de mama ER y PR positivos	Vorinostat (inhibidor pan-deacetilasa)	Vorinostat y tamoxifeno	Progresión o repetición en cualquiera de los inhibidores de aromatasa o que hayan completado tamoxifeno durante un año	8 de 34 parciales	34 respuestas	Si	92
Cáncer de ovario epitelial	Belinostat (inhibidor pan-deacetilasa)	Belinostat y carboplatino	Reaparición de la enfermedad antes o a los 6 meses desde el último tratamiento de platino y taxol	6 2 de 27	objetivas respuestas	No	93
Cáncer de ovario epitelial	Belinostat (inhibidor pan-deacetilasa)	Belinostat, carboplatino y paclitaxel	Enfermedad resistente o refractaria al platino	15 de 35	objetivas respuestas	No	94

EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ER, receptor de estrógeno; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; PR, receptor de progesterona; PSADT, tiempo de duplicación del antígeno prostático específico; RECIST, valoración de la respuesta de los tumores al tratamiento. * La validación farmacodinámica se refiere a la existencia de pruebas sobre respuestas epigenéticas sustitutas o tejido tumoral de pacientes. Las publicaciones han sido identificadas utilizando los términos Pubmed Search: inhibidor HDAC, decitabina o 5 azadeoxycitidina o azacitidina o 5 azacitidina o agente desmetilante y cáncer. Sólo se incluyen aquellos ensayos clínicos de tumores sólidos en los que se utilizó un agente quimioterapéutico al que los pacientes eran resistentes.

6.5.2. Posición competitiva en neurodegeneración y enfermedades del sistema nervioso

En relación con las enfermedades neurodegenerativas y el desarrollo de fármacos contra el EA y otras enfermedades neurodegenerativas, no ha habido en los últimos años novedades significativas de nuevas opciones terapéuticas, si bien en 2013 se contabilizaban sesenta y cuatro (64) ensayos clínicos. Las tablas que figuran a continuación muestran un resumen de los fármacos aprobados y de los principales programas en diferentes estadios de desarrollo llevados a cabo por otras sociedades competidoras de ORYZON y el estado de dichos ensayos.

En este sentido, de conformidad con lo indicado en la siguiente tabla, en la actualidad solo hay fármacos aprobados para el tratamiento de los síntomas cognitivos:

Fármacos aprobados y comercializados para el tratamiento de los síntomas de la EA			
Molécula	Marca comercial	Mecanismo de acción	Indicación
Rivastigmine	Exelon® (Novartis), ahora genérico	inhibidor de AChE	EA leve y moderado
Galantamine	Razadyne®/Reminyl® (Shire), ahora genérico	inhibidor de AChE	EA leve y moderado
Donepezil	Aricept® (Eisai/Pfizer), ahora genérico	inhibidor de AChE	EA moderado y avanzado
Memantine	Namenda® (Merz GmbH & Co. KGaA), ahora genérico	Antagonista del receptor de NMDA	EA leve, moderado y avanzado

Donepezil / memantine	Namzaric® (Merz GmbH & Co. KGaA)	AChE inhibitor/NMDA receptor antagonist	EA leve, moderado y avanzado
-----------------------	----------------------------------	---	------------------------------

En Fase III hay fármacos en desarrollo cuyos promotores sostienen que pueden ser “modificadores del curso de la enfermedad”.

Cabe destacar la gran concentración de moléculas que se dirigen a la diana Abeta/BACE, tanto en Fase III como en Fase II, lo que pone de manifiesto la escasez de nuevas aproximaciones terapéuticas.

Pipeline de terapias potencialmente modificadoras de la enfermedad en Enfermedad de Alzheimer en Fase Clínica III					
Molécula	Promotor	Indicación	Diana	Tipo	Notas
Aducanumab	Biogen / Neurimmune	Prodromal AD/MCI	Aβ	MAB	CTAD-2018 Torino some positive interim results
Crenezumab	Roche / AC Immune	Prodromal AD/MCI	Aβ	MAB	After 2 Phase II previous failures, Genentech to Start Second Phase 3 Trial of Crenezumab as AD Treatment
Gantenerumab	MorphoSys / Roche	Prodromal AD/MCI; mild AD; preclinical AD	Aβ	MAB	New Phase IIIs announced by Roche
CAD106	Novartis / Amgen	Preclinical AD	Aβ	Vaccine	In combination with CNP520 only
CNP520	Novartis / Amgen	Preclinical AD	BACE (Aβ)	SMI	The "Generation Program" consists of two pivotal Phase 2/3 studies
Elenbecestat (E2609)	Eisai / Biogen	Early AD	BACE (Aβ)	SMI	A 24-Month Study Phase III in patients w. Early Alzheimer's Disease (MissionAD2) Started Jan 2017
NJ54861911	Jhnsen & Jhnsen	Preclinical AD	BACE (Aβ)	SMI	Jhnsen is conducting a Phase 2b/3 trial comparing NJ54861911 and a placebo's ability to slow cognitive decline in people who are at risk of developing Alzheimer's but have yet to develop Treatment procedure with plasma exchange. En 2018 la compañía prevé presentar los resultados de la fase III de su ensayo clínico AMBAR (Alzheimer Management By Albumin ALZT-OP1 is a combination regimen of two FDA-approved drugs, cromolyn (designated ALZT OP1a) and ibuprofen (designated ALZT OP1b). In the ALZT-OP1 regimen, cromolyn is delivered via
Albutein® + Febogama® DIF	Grifols Biologicals	Mild to moderate AD	Aβ	Protein	En 2018 la compañía prevé presentar los resultados de la fase III de su ensayo clínico AMBAR (Alzheimer Management By Albumin
ALZT-OP1	AZTherapies	Prodromal AD/MCI	Mast cells, Aβ	SMI	ALZT-OP1 is a combination regimen of two FDA-approved drugs, cromolyn (designated ALZT OP1a) and ibuprofen (designated ALZT OP1b). In the ALZT-OP1 regimen, cromolyn is delivered via
AD-4833 / TOMM40 (pioglitazone)	Takeda / Zinfandel Pharmaceuticals	Preclinical AD	PPAR-γ	SMI	Approved for diabetes, generics available
LMTX® (TRx0237)	TauRx Pharmaceuticals	Mild to moderate AD	Tau	SMI	Two Phase III failures but further analysis of the results of TRx-015 suggested that a subset of patients who were taking LMTX as a monotherapy showed a significant decrease in the rate of
GV-971 (sodium oligo-mannurate)	Shanghai Leiyunshang Green Valley	Mild to moderate AD	Aβ	Carbohydrate	Sodium Oligomannurate is still in phase III trials for Alzheimer's disease in China (PO) (NCT02293915)

También en Fase III hay fármacos en desarrollo cuyos promotores sostienen que pueden ser mejoradores de ciertos síntomas que se presentan en el curso de la enfermedad.

Pipeline de terapias dirigidas a ciertos síntomas de la enfermedad en Enfermedad de Alzheimer en Fase Clínica III					
Molécula	Promotor	Indicación	Diana	Tipo	Notas
AVP-786	Avanir Pharmaceuticals / Concert Pharmaceuticals	Agitation/aggression in AD	NMDA and sigma-1 receptors	SMI	Deuterated Nudexta® (FDC of dextromethorphan and quinidine sulfate), results due H2 2018
AXS-05	Axsome Therapeutics	Agitation/aggression in AD	NMDA and sigma-1 receptors	SMI	
Lumateperone	Intra-Cellular Therapeutics	Agitation/aggression in AD	Serotonin 5-HT2A and dopamine D2 receptors	SMI	
Rexulti® (brexpiprazole)	Otsuka/Lundbeck	Agitation/aggression in AD	Dopamine D2 receptor	SMI	Mixed Phase III results, FDA discussion planned
Belsomra® (suvorexant)	Merck & Co.	Sleep disorders in AD	Orexin receptors	SMI	Approved for insomnia in 2014

En Fase II hay fármacos en desarrollo cuyos promotores sostienen que pueden ser “modificadores del curso de la enfermedad”.

Pipeline de terapias potencialmente modificadoras de la enfermedad en Enfermedad de Alzheimer en Fase Clínica II					
Molécula	Promotor	Indicación	Diana	Tipo	Notas
ACI-24	AC Immune SA	Mild to moderate AD	A β	Vaccine	
UBIth Amyloid-beta (UB-311)	United Biomedical Inc.	Mild AD	A β	Vaccine	
BAN2401	Eisai / Biogen / BioArctic Neuroscience AB	Prodromal AD/MCI	A β	MAB	Adaptive trial design, results due Q3 2018
CT1812	Cognition Therapeutics	Mild to moderate AD	A β	SMI	
PQ912	Probiobdrug AG	Prodromal AD/MCI; mild AD	Glutaminyl cyclase (pGlu-A β)	SMI	Positive Phase IIa results
LY302626	Eli Lilly	Mild AD	BACE (A β)	SMI	
Bryostatín-1	Neurotrope Inc.	Moderate to severe AD	Protein kinase C ϵ (A β)	SMI	Phase II failure. Subgroup being analyzed
Posiphen	Horizon Pharma / QR Pharma	Prodromal AD/MCI; mild AD	Iron regulatory protein-1 (A β), α -synuclein; tau	SMI	Targets common sequence on mRNAs encoding neurotoxic aggregating proteins
AADvac1	Axon Neuroscience	Prodromal AD/MCI	Tau	Vaccine	
ABvac40	Araclon Biotech (Grifols)	Prodromal AD/MCI; mild AD	Tau	Vaccine	
ABBV-8E12	C2N Diagnostics	Prodromal AD/MCI	Tau	MAB	
IONIS-MAPTRX	Ionis Pharmaceuticals / Biogen	Mild AD	Tau	Antisense oligonucleotide	
ORY-2001	ORYZON	Mild to moderate AD	LSD1-MAOB	SMI Epigenetics	
AstroStem	Nature Cell Co.	Mild to moderate AD	N/A	Stem cell therapy	Adipose-derived mesenchymal stem cells
CB-AC-02	CHA Biotech	Mild to moderate AD	N/A	Stem cell therapy	Placenta-derived mesenchymal stem cells
iMScs	Semedica Cell Technologies	Mild to moderate AD	N/A	Stem cell therapy	Ischaemic tolerant mesenchymal stem cells
NEUROSTEM®-AD	Medipost	Mild to moderate AD	N/A	Stem cell therapy	Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells
BI409306	Boehringer Ingelheim	Prodromal AD/MCI	PDE-9	SMI	
DB959	Bayer AG / T3D Therapeutics	Mild to moderate AD	PPAR- Δ , PPAR- γ	SMI	
CERE 110	Sangamo Therapeutics	Mild to moderate AD	NGF-mediated neuronal regeneration	Viral gene therapy	
LM11A-31	Pharmatrophix	Mild to moderate AD	P75 neurotrophin receptor ligand	SMI	
GV1001	GemVax & KAEI	Mild to moderate AD	Telomerase	Vaccine	
Neflamapimod (VX-745)	Vertex Pharmaceuticals	Prodromal AD/MCI; mild AD	P38 MAPK	SMI	
ANAVEX™ 2-73	Anavex Life Sciences Corp.	Mild to moderate AD	Sigma-1 receptor, muscarinic receptor	SMI	Initiation of Phase II/III trial expected in H2 2017
Ladostigil	Avraham Pharmaceuticals	Prodromal AD/MCI	MAO-B	SMI	Phase IIb failure
Thiethylperazine	Immungenetics AG	Mild AD	ABC-C1 transporter	SMI	
Xanamem (UE2343)	Actinogen Medical	Mild AD	HSD1	SMI	
CSTC 1	Charshire Biotechnology Corp.	Mild to moderate AD	Not disclosed	Not disclosed	

También en Fase II hay fármacos en desarrollo cuyos promotores sostienen que pueden ser mejoradores de ciertos síntomas que se presentan en el curso de la enfermedad.

Pipeline de terapias dirigidas a ciertos síntomas de la enfermedad en Enfermedad de Alzheimer en Fase Clínica II					
Molécula	Promotor	Indicación	Diana	Tipo	Notas
ASP3662	Astellas	Agitation/aggression in AD	HSD1	SMI	
CPC-201	Allergan	Moderate to severe AD	ACtE	SMI	FDC of old drugs donepezil (approved for AD) and solifenacin
DH1401	Daehwa Pharmaceutical Co.	Mild to moderate AD	AMPA receptor	SMI	
Leborexant	Eisai	Sleep disorders in AD	Orexin receptors	SMI	
Namisol® (dronabinol)	Echo Pharmaceuticals BV	Agitation/aggression in AD	Cannabinoid receptors	SMI	Old cannabis-derived compound, Phase II completed but results not reported, no recent progress updates
Nuplazid® (pimavanserin)	ACADIA Pharmaceuticals	Agitation/Aggression in AD; psychosis in AD	Serotonin 5-HT _{2A} receptor	SMI	Positive Phase II results, Phase III initiation expected in H2 2017
ORM-12741	Johnson & Johnson / Orion Corp.	Agitation/aggression in AD		SMI	Adrenergic receptor alpha 2c
ORY-2001	ORYZON	Agresion /Social withdrawal in Mild to moderate AD	LSD1-MAOB	SMI Epigenetics	
Promelatine	Neurim Pharmaceuticals	Mild AD	Serotonin receptors, melatonin receptors	SMI	
PXT-864	Pharnext SAS	Mild AD	GABA A receptor	SMI	FDC of old drugs baclofen and acamprostate. Positive Phase IIa results, Phase IIb initiation expected in H2 2017
S47445	Servier / RespireRx Pharmaceuticals Inc.	Depression in AD	AMPA glutamate receptor	SMI	
SUVN-502	Suven Life Sciences Ltd.	Moderate AD	Serotonin 5-HT _{1receptor}	SMI	Results expected Q3 2018
T-817MA	Toyama Chemical Co. Ltd.	Mild to moderate AD	Not disclosed	SMI	

7. ESTRUCTURA ORGANIZATIVA

7.1. Si el emisor es parte de un grupo, una breve descripción del grupo y la posición del emisor en el grupo

La única sociedad que formaba parte del grupo del Emisor era ORYZON CORP. en la que ORYZON era titular del 100% de su capital social y respecto de la que ORYZON se encontraba dispensada de la obligación de consolidar los estados financieros en aplicación de los artículos 7.1.a y 7.1.c del Real Decreto 1159/2010, de 17 de septiembre, por el que se aprueban las Normas para la Formulación de Cuentas Anuales Consolidadas y se modifica el PGC y el Plan General de Contabilidad de Pequeñas y Medianas Empresas aprobado por el Real Decreto 1515/2007, de 16 de noviembre. No obstante lo anterior, con fecha 20 de diciembre de 2016 ORYZON CORP. acordó su disolución y liquidación, la cual quedó debidamente inscrita el 29 de diciembre de 2016 ante la *Secretary of State of the State of Delaware*. Por lo tanto, a la fecha de registro del presente documento, la Sociedad no forma parte de ningún grupo.

7.2. Lista de las filiales significativas del emisor, incluido el nombre, el país de constitución o residencia, la participación en el capital y, si es diferente, su proporción de derechos de voto

La Sociedad no tiene filiales a la fecha de registro del presente documento.

8. PROPIEDAD, INSTALACIONES Y EQUIPO

8.1. Información relativa a todo inmovilizado material tangible existente o previsto, incluidas las propiedades arrendadas, y cualquier gravamen importante al respecto

El inmovilizado material recoge básicamente maquinaria, instalaciones, mobiliario y equipos de laboratorio y se encuentra dimensionado para llevar a término los trabajos de desarrollo que van conformando el inmovilizado intangible. La Sociedad dispone de equipamientos materiales de alto nivel y tecnológicamente avanzados, que fueron incorporados, principalmente, durante los años 2009 y 2010, motivo por el cual no se han requerido inversiones significativas en este capítulo. El detalle de inmovilizado material es el siguiente:

Inmovilizado material			
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Coste			
Instalaciones técnicas y maquinaria	1.877.737	1.853.898	1.851.476
Otro inmovilizado material	1.094.962	1.013.787	1.007.570
Total coste inmovilizado material	2.972.700	2.867.685	2.859.046
Amortización acumulada			
Instalaciones técnicas y maquinaria	(1.618.729)	(1.524.191)	(1.418.333)
Otro inmovilizado material	(715.691)	(647.624)	(587.152)
Total amortización acumulada	(2.334.421)	(2.171.815)	(2.005.485)
Valor neto contable			
Instalaciones técnicas y maquinaria	259.008	329.707	433.143
Otro inmovilizado material	379.271	366.163	420.418
Total valor neto contable	638.279	695.870	853.561

El valor de los elementos del inmovilizado material que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 31 de diciembre de 2017, 31 de diciembre 2016 y 31 de diciembre de 2015 asciende a 1.264.920 euros, 1.022.320 euros y 668.343 euros respectivamente.

La Sociedad tiene su domicilio social en el edificio sito en la Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid. La Sociedad se trasladó a este edificio en 2017, lugar en que radica la sede corporativa, estando los laboratorios en el antiguo domicilio social sito en la Calle Sant Ferran, nº 74, 08940, Cornellà de Llobregat (Barcelona). No obstante, la Sociedad no es propietaria de ninguno de estos edificios, sino que los usa en virtud de arrendamientos. Por otra parte, el 15 de mayo de 2015 la Sociedad firmó un nuevo contrato de arrendamiento del edificio sito en Cornellà de Llobregat por diez (10) años, que se encontraba ligado a una cláusula de permanencia en el edificio por un periodo de dos (2) años a partir de su firma. El 15 de mayo de 2017 expiraron las obligaciones de permanencia al alcanzarse el plazo establecido para la resolución de dicha cláusula. Con anterioridad, la Sociedad renunció a su derecho de opción de compra del edificio. El coste anual actual incurrido por la Sociedad por el alquiler del edificio es de 137.918 euros.

La Sociedad mantiene con respecto a su domicilio social en Madrid, un contrato de servicios globales, formalizado por periodos inferiores a un (1) año que renueva de forma recurrente. Dicho contrato permite a la Sociedad disponer de una oficina para uso exclusivo de la dirección

de la Sociedad y su personal, con servicios de voz y datos con acceso a internet, agua y luz, recepción de llamadas y visitas, salas de reuniones para la celebración de reuniones del Consejo de Administración, de las Comisiones Delegadas y de otras sesiones que estima convenientes la dirección.

8.2. Descripción de cualquier aspecto medioambiental que pueda afectar al uso por el emisor del inmovilizado material tangible

La Sociedad, de acuerdo con el artículo 4 del Decreto 93/1999, de 6 de abril, sobre procedimientos de la gestión de residuos, se encuentra inscrita en el registro de Productores de Residuos con el código de Productor P-58357.1.

La normativa aplicable sobre la gestión de residuos es la Ley 20/2009, de 4 de diciembre, de la Generalitat de Catalunya, sobre prevención y control ambiental de las actividades.

Actualmente, la Sociedad genera residuos de tipo biológico, citotóxico, banales, toners, vidrio contaminado, soluciones químicas básicas, reactivos de laboratorio y material informático. Estos residuos son debidamente almacenados en zonas y contenedores específicos para tal fin, de acuerdo a cada tipo de residuo generado. Para la gestión de residuos la Sociedad tiene contratada a la empresa SITA SPE IBÉRICA, S.L.U. (Código de gestor E-21/89), que recoge los residuos para su tratamiento y eliminación de acuerdo a la normativa vigente.

La Sociedad está exenta de realizar la declaración anual de residuos, de acuerdo con la Ley 22/2011, de 28 de julio, de residuos y suelos contaminados y el Real Decreto 833/1988, de 20 de julio, por el que se aprueba el Reglamento para la ejecución de la Ley 20/1986, básica de residuos tóxicos y peligrosos, al generar anualmente menos de diez (10) toneladas de residuos peligrosos anualmente.

9. ANÁLISIS OPERATIVO Y FINANCIERO

9.1. Situación financiera

Ver apartados 10.1 y 20.1 de la Sección II del presente documento.

9.2. Resultados de explotación

Ver apartado 20.1 de la Sección II del presente documento.

9.2.1. Información relativa a factores significativos, incluidos los acontecimientos inusuales o infrecuentes o los nuevos avances, que afecten de manera importante a los ingresos del emisor por operaciones, indicando en qué medida han resultado afectados los ingresos

Los ingresos del Emisor pueden verse afectados por acuerdos de licencia relativos al desarrollo de productos propios. Ver apartado 9.2.2 siguiente de la Sección II del presente documento.

9.2.2. Cuando los estados financieros revelen cambios importantes en las ventas netas o en los ingresos, proporcionar un comentario narrativo de los motivos de esos cambios

El modelo de negocio del sector biotecnológico se caracteriza por la no recurrencia de los ingresos. Consecuentemente, se presentan variaciones significativas en la cifra de ingresos de cada año. En este sentido, el principal cambio en la cifra de ventas netas tuvo lugar durante el ejercicio 2014. El principal motivo del incremento de la cifra de ventas del ejercicio 2014 fue la firma del Acuerdo con Roche.

En dicho ejercicio, los ingresos del Emisor se incrementaron en 13.077.103 euros, pasando de 43.786 euros en 2013 a 13.120.889 euros en 2014. Posteriormente, la cifra de ventas netas del ejercicio 2015 se redujo con respecto al ejercicio precedente en 8.867.303 euros, pasando de 13.120.889 euros a 4.253.586 euros en 2015. Este descenso corresponde en mayor medida a la diferencia entre el ingreso producido en 2014 a la firma del Acuerdo con Roche y al ingreso periodificado en el ejercicio 2015 relativo al cumplimiento en junio de 2015 de un hito descrito en el mencionado Acuerdo.

La cifra de ventas netas para el ejercicio 2017 ha alcanzado un importe de 16.764 euros, frente a los 735.312 euros del ejercicio 2016 y a los 4.253.586 euros del ejercicio 2015 euros. Durante los años 2017 y 2016, se han reconocido ingresos periodificados procedentes de la consecución del cumplimiento de un hito en junio de 2015, incluyendo en el año 2016 ingresos procedentes del contrato de prestación de servicios que fue suscrito y prorrogado con Roche, sin que se haya alcanzado en dicho periodo ningún nuevo hito establecido en el mencionado Acuerdo.

Como se ha indicado en el apartado 5.1.5.3 de la Sección II del presente documento, el Acuerdo con Roche supuso un ingreso inicial de 21 millones de dólares de EEUU a percibir en dos (2) partes, la primera en concepto de pago inicial a la firma del Acuerdo de 17 millones de dólares de EEUU (12.347.500 euros) (cobrada en el primer semestre de 2014) y la segunda en función de un hito clínico cercano, la determinación de la dosis recomendada en la Fase I, que se logró en junio de 2015 y significó el cobro en julio de 2015 de los 4 millones de dólares de EEUU restantes (3.636.363,64 euros); los ingresos correspondientes a este hito clínico cercano

no se reconocen en su totalidad en la cuenta de pérdidas y ganancias, sino que se periodifican en el balance en proporción a las obligaciones de finalización de la Fase I de desarrollo, traspasándose en función del avance de la misma la parte de ingresos que corresponda. Adicionalmente, ambas compañías firmaron en abril de 2014 un acuerdo por el que se realizaron por un periodo de dos (2) años desarrollos conjuntos financiados por Roche y en virtud del cual ORYZON recibió una compensación económica por dedicar investigadores propios o subcontratados por la Sociedad al proyecto de desarrollo.

Con fecha 19 de julio de 2017, Roche notificó a la Sociedad que, debido a un cambio en sus prioridades estratégicas de su porfolio, decidió discontinuar el desarrollo clínico del fármaco experimental ORY-1001 (RG6016) y, como consecuencia de esta decisión, los derechos de desarrollo y comercialización han sido recuperados por ORYZON el 19 de enero de 2018, sin que ello haya supuesto coste alguno para ORYZON ni devolución de los importes recibidos en virtud del citado Acuerdo.

ORYZON ha recuperado ORY-1001 en un estado más avanzado, y ha iniciado trabajos para continuar con el desarrollo del mismo, siendo su objetivo alcanzar nuevos acuerdos de licencia, lo que podría suponer nuevamente cambios importantes en las ventas netas o en los ingresos.

9.2.3. Información relativa a cualquier actuación o factor de orden gubernamental, económico, fiscal, monetario o político que, directa o indirectamente, hayan afectado o pudieran afectar de manera importante a las operaciones del emisor

Los principales factores que pudieran afectar a las operaciones del Emisor son los Factores de Riesgo detallados en los apartados 1.1.1, 1.1.2, 1.1.4, 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7 y 1.3 de la Sección I del presente documento relativa a los Factores de Riesgo.

10. RECURSOS FINANCIEROS

10.1. Información relativa a los recursos financieros del emisor (a corto y a largo plazo)

El presente apartado recoge un resumen de la situación del patrimonio neto y del endeudamiento del Emisor a 31 de marzo de 2018 y 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015.

La composición del patrimonio neto y del pasivo del balance de situación es la siguiente:

Patrimonio neto y pasivo				
€	31.03.2018	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Patrimonio neto	33.283.560	34.432.020	22.728.779	27.592.947
% s/total	56,4%	56,4%	45,7%	67,7%
Pasivo no corriente	15.731.550	17.915.474	19.418.941	7.841.016
% s/total	26,7%	29,3%	39,0%	19,3%
Pasivo corriente	10.005.728	8.696.243	7.596.508	5.296.927
% s/total	16,9%	14,2%	15,3%	13,0%
Total	59.020.838	61.043.737	49.744.228	40.730.890

La financiación externa a 31 de diciembre de 2017 se encuentra distribuida en un 78% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito y en un 22% en otros pasivos financieros, principalmente procedentes de financiaciones públicas correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% al 1%. A 31 de diciembre de 2017, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés, siendo el riesgo de tipos de interés moderado, pues el 78% de préstamos presentaban un tipo de interés fijo en un rango comprendido entre 0% y 1% y el 22% restante presentaban un tipo de interés variable medio del 2,6%.

Respecto a la deuda con entidades de crédito, se incluye un préstamo concedido el 23 de junio de 2016, por importe de 750.000 euros, con un (1) año de carencia y capital pendiente a 31 de marzo de 2018 de 566.277 euros y vencimiento final en el año 2020 y con un tipo de interés fijo del 1,8% con un derivado implícito que solo se liquidaría en caso de cancelación anticipada o alteración de los plazos o importes de las cuotas de amortización del préstamo, puesto que la entidad concedente realizó en su día operaciones de cobertura con respecto al tipo fijo suscrito en sustitución del tipo de interés variable (EURIBOR) habitualmente utilizado en el mercado. No obstante, no es intención de la Sociedad ejercer esta cancelación anticipada por lo que los estados financieros no incluyen importe alguno en relación a este derivado.

El tipo de interés medio, correspondiente a la totalidad de préstamos pendientes de amortizar a 31 de diciembre de 2017 y a 31 de diciembre de 2016 ascendía al 2,11% y al 2,11%, respectivamente.

10.1.1. Patrimonio neto

El detalle de patrimonio neto es el siguiente:

Patrimonio neto				
€	31.03.2018	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Capital	1.708.070	1.708.070	1.423.391	1.138.713
Prima de emisión	47.760.319	47.760.319	29.825.590	30.110.268
Reservas	(4.009.184)	(4.009.184)	(2.288.463)	(2.765.905)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(1.539.745)	(1.539.745)	(1.791.234)	(1.711.290)
Resultados de ejercicios anteriores	(14.740.025)	(9.542.866)	(4.094.609)	(3.102.706)
Resultado del ejercicio	(1.024.241)	(5.197.159)	(5.448.257)	(991.903)
Otros instrumentos de patrimonio neto	-	-	-	(76.964)
Total fondos propios	28.155.194	29.179.435	17.626.418	22.600.213
Ajustes por cambios de valor	-	-	-	-
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.128.366	5.252.585	5.102.360	4.992.734
Total patrimonio neto	33.283.560	34.432.020	22.728.779	27.592.947

10.1.1.1. Fondos propios

El capital de la Sociedad a 31 de diciembre de 2017 ascendía a 1.708.069,55 euros, representado por 34.161.391 acciones, de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas de la misma clase y serie, totalmente suscritas y desembolsadas, confiriendo los mismos derechos a sus tenedores.

Dentro de los fondos propios destaca el importe de la prima de emisión, que asciende a 47.760.319 euros a 31 de diciembre de 2017, como consecuencia de las distintas ampliaciones de capital realizadas por la Sociedad.

El Emisor procedió el 24 de julio de 2015 a la realización de un aumento de capital del 14,21% sobre el capital resultante, por importe nominal total de 156.342,20 euros y una prima de emisión total de 13.093.659,25 euros, esto es, de 3,35 euros por acción, mediante la emisión y puesta en circulación de 3.908.555 acciones de la única serie existente de 0,04 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas. Como consecuencia de todo lo anterior, el capital social quedó establecido en 1.099.972,04 euros y representado por 27.499.301 acciones de 0,04 euros de valor nominal cada una de ellas, numeradas correlativamente de la 1 a la 27.499.301, ambas inclusive, totalmente suscritas y desembolsadas.

El 13 de octubre de 2015 se procedió a la realización de un aumento de capital del 3,40% sobre el capital resultante, por importe nominal total de 38.741 euros y una prima de emisión total de 3.244.558,75 euros, esto es, de 3,35 euros por acción, mediante la emisión y puesta en circulación de 968.525 acciones de la única serie existente de 0,04 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

Asimismo, con fecha 29 de junio de 2016, la Sociedad aprobó otro aumento de capital mediante la elevación del valor nominal de las acciones en circulación, de 0,04 euros a 0,05

euros, con cargo a prima de emisión de acciones, por un importe de 284.678,26 euros, siendo el capital social resultante de dicha ampliación de 1.423.391,3 euros. Toda vez que dicho aumento de capital se llevó a cabo mediante la elevación del valor nominal de las acciones en circulación de la Sociedad, el patrimonio neto de ésta no se vio modificado.

Por último, con fecha 4 de abril de 2017, en ejercicio de la delegación conferida por la Junta General de accionistas de 29 de junio de 2016, el Consejo de Administración acordó aumentar el capital social, con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe nominal máximo de 284.678,25 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de un máximo de 5.693.565 acciones ordinarias, de 0,05 euros de valor nominal, a un tipo mínimo de emisión de 3,06 euros, habiéndose suscrito tras el procedimiento de colocación privada de 5.693.565 acciones a un tipo de emisión de 3,20 euros por acción, lo que representó un aumento de capital del 16,67% con respecto al capital social resultante de 1.708.069,55 euros. En consecuencia, el capital quedó ampliado en 18.217.408 euros, de los que 284.678,25 euros corresponden a capital social y 17.934.729,75 euros a prima de emisión mediante la emisión de 5.693.565 acciones ordinarias de 0,05 euros de valor nominal, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriormente emitidas. Como consecuencia de todo lo anterior, el capital social de la Sociedad asciende a 1.708.069,55 euros y se encuentra representado por 34.161.391 acciones de 0,05 euros de valor nominal cada una de ellas, numeradas correlativamente de la 1 a la 34.161.391, ambas inclusive, totalmente suscritas y desembolsadas.

El resto de los fondos propios se compone básicamente de otras reservas, acciones propias en cartera, resultados de ejercicios anteriores y el propio resultado del ejercicio en curso.

A 31 de diciembre de 2015, la Sociedad tenía un importe de fondos propios de 22.600.213 euros, lo que representa un aumento de 13.810.709 euros (157%) con respecto al importe de las cuentas a 31 de diciembre de 2014, como consecuencia de las diferentes ampliaciones de capital llevadas a cabo durante el año 2015.

A 31 de diciembre de 2016, la Sociedad tenía un importe de fondos propios de 17.626.418 euros, lo que representa una disminución de 4.973.795 euros (22%) con respecto al importe a 31 de diciembre de 2015, como consecuencia, principalmente, del resultado del ejercicio negativo obtenido a la fecha.

A 31 de diciembre de 2017, la Sociedad tenía un importe de fondos propios de 29.179.435 euros, lo que representa un aumento de 11.553.017 euros (66%) con respecto al importe a 31 de diciembre de 2016, como consecuencia, principalmente, de la ampliación de capital llevada a cabo durante el ejercicio 2017.

10.1.1.2. Ajustes por cambio de valor

En 2015 se deterioró el valor total de la participación de ORYZON en OGDSL como consecuencia del deterioro de la situación económica financiera de OGDSL, cargándose 169.991 euros contra ajustes por cambio de valor del neto patrimonial y quedándose esta partida a cero (además de cargarse 56.664 euros contra pasivos por impuestos diferidos y 168.967 contra el resultado del ejercicio).

El 30 de mayo de 2016 se procedió a la venta de la inversión clasificada como participación financiera disponible para la venta, mediante la transmisión en favor de LABORATORIO REIG JOFRÉ, S.A. de la participación del 24,99% de OGDSL por importe de 150.000 euros.

10.1.1.3. Subvenciones, donaciones y legados recibidos

Los importes registrados en el epígrafe subvenciones, donaciones y legados recibidos, corresponden a subvenciones de capital concedidas por organismos públicos a los que se les detrae el tipo impositivo (valor que queda reflejado en el epígrafe “pasivos por impuestos diferidos”). Asimismo se recoge la parte subvencionada de los tipos de interés de las ayudas reembolsables (préstamos) minoradas en el tipo impositivo, que han sido reconocidos a su valor razonable según el tipo de interés de mercado.

Los saldos y variaciones habidas en las partidas que componen las subvenciones, donaciones y legados recibidos son las siguientes:

Subvenciones, donaciones y legados				
Entidad otorgante	Saldo 31.03.2018	Saldo 31.12.2017	Saldo 31.12.2016	Saldo 31.12.2015
Subvenciones de capital				
CIDEM	598.133	598.133	598.133	598.133
CIDEM	116.299	116.299	116.299	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	1.602.457	1.602.457	1.602.457	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	472.892	472.892	472.892	472.892
Comisión Europea	278.616	278.616	278.616	278.590
Comisión Europea	-	-	25.981	51.961
Comisión Europea	205.026	205.026	205.026	207.838
Comisión Europea	87.429	87.429	87.429	87.429
Comisión Europea	321.583	321.583	321.583	-
Comisión Europea	222.113	222.113	-	-
Comisión Europea ^(b)	39.357	-	-	-
Ministerio Economía y Competitividad	17.945	17.945	17.945	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	10.200	10.200	10.200	10.469
Ministerio Economía y Competitividad	82.384	82.384	82.384	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	54.186	54.186	54.186	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	315.416	315.416	319.141	300.037
Total subvenciones de capital	4.424.035	4.384.678	4.192.271	3.880.619
Subvenciones préstamo tipo 0				
Ministerio de Ciencia e Innovación – Novapsa 2007	24.767	24.767	34.005	44.473
Ministerio de Ciencia e Innovación – Novapsa 2008	49.508	49.508	64.749	81.674
Ministerio de industria – Proyecto Scint 2008	14.703	14.703	19.229	24.255
Ministerio de industria – Proyecto Scint 2009	1.948	1.948	3.818	6.238
Ministerio de Ciencia e Innovación – Polyfarma 2011	13.244	19.479	26.865	35.135
Ministerio de industria – Proyecto humafarma	12.444	18.301	25.127	32.863
Ministerio de industria – Proyecto Terapark 2008	12.161	12.161	15.905	20.062

Subvenciones, donaciones y legados				
Ministerio Economía y Competitividad – Terapark 2009	5.807	5.807	11.382	18.596
Ministerio Economía y Competitividad – Polyfarma	18.846	25.981	34.096	44.322
Ministerio de Ciencia e Innovación – Polyfarma	5.763	7.538	9.508	20.322
Ministerio Economía y Competitividad – Humanfarma	19.135	26.271	34.359	43.340
Ministerio Economía y Competitividad – Humanfarma	27.612	36.112	45.551	54.421
Ministerio Economía y Competitividad – Nanoscale	4.067	8.309	13.667	20.153
Ministerio Economía y Competitividad – Nanoscale	2.312	6.653	11.850	18.127
Ministerio Economía y Competitividad – Hemafarma	4.515	8.954	20.644	21.358
Ministerio Economía y Competitividad – Hemafarma	21.633	50.542	71.942	74.476
Ministerio de educación y ciencia –MIT	5.866	5.866	14.095	14.826
Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas	8.124	8.124	13.274	19.523
Ministerio Economía y Competitividad – Hemafarma	12.214	17.902	24.494	30.611
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Onco 2015	30.722	37.463	43.769	-
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Onco 2016	44.557	52.057	59.070	-
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Onco 2017	27.748	31.487	-	-
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Explora 2015	42.066	51.295	59.929	-
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Explora 2016	41.213	48.149	54.636	-
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Explora 2017 ^(a)	34.108	38.704	-	-
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Inflam 2016 ^(a)	50.124	58.636	-	-
Ministerio Economía y Competitividad – Retos Inflam 2017 ^(a)	71.612	81.371	-	-
Total préstamos tipo 0	606.819	748.090	711.962	624.776
Subvenciones préstamo tipo blando				
ENISA	-	-	10.557	28.770
ADDF	-	-	-	16.448
ADDF -2	-	-	-	24.796
Deutsche bank	-	-	-	46.112
Unnim	-	-	-	11.172
Banco de Sabadell	-	-	-	2.309
ICF	32.697	40.090	79.660	123.810
LA CAIXA – CDTI	64.815	79.727	107.909	139.607
Banco Popular	-	-	-	2.618
Caja Sol	-	-	-	26.345
Banco Popular	-	-	-	2.920

Subvenciones, donaciones y legados				
Caixa Catalunya	-	-	-	62.433
Total subvenciones tipo blando	97.512	119.817	198.126	487.340
Total subvenciones donaciones y legados	5.128.366	5.252.585	5.102.360	4.992.734

^(a) Importe de subvenciones concedidas en el año 2017 o plurianuales relativos a anualidades del año 2017.

^(b) Importe de subvenciones concedidas en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2018 o plurianuales relativos a la anualidad del primer trimestre del año 2018.

10.1.2. Endeudamiento

El siguiente cuadro muestra la posición de deuda financiera neta de la Sociedad:

Deuda financiera neta				
€	31.03.2018	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Deudas a largo plazo				
Deudas con entidades de crédito	11.232.036	13.107.596	14.933.811	3.069.763
Otros pasivos financieros	2.647.505	2.933.984	2.789.310	3.107.008
Total deudas a largo plazo	13.879.542	16.041.579	17.723.121	6.176.771
Deudas a corto plazo				
Deudas con entidades de crédito	6.859.936	6.385.271	4.250.423	1.403.060
Otros pasivos financieros	1.016.915	968.348	1.226.971	1.492.330
Total deudas a corto plazo	7.876.851	7.353.619	5.477.394	2.895.390
Total deuda financiera	21.756.393	23.395.198	23.200.515	9.072.161
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	(30.718.596)	(34.950.334)	(22.028.192)	(19.467.099)
Inversiones financieras a corto plazo	(182.046)	(213.183)	(5.241.556)	(2.241.556)
Total deuda financiera neta	(9.144.249)	(11.768.319)	(4.069.233)	(12.636.494)

En diciembre de 2015 la Sociedad mantenía una deuda de 9 millones de euros y 21.5 millones de euros en caja e inversiones financieras a corto plazo. El incremento de la deuda en 14,3 millones de euros adicionales en 2017 tiene como objetivo financiar el desarrollo de las actividades de I+D en el campo de la epigenética y atender costes de estructura y servicio de la deuda a lo largo del presente ejercicio, al efecto de proporcionar a la Sociedad una posición financiera estable.

La Sociedad mantenía con la ADDF dos (2) préstamos que otorgaban un derecho a adquirir acciones de la Sociedad bajo determinadas condiciones. En cuanto a las condiciones de ejercicio del derecho de adquisición de acciones por la ADDF, ésta tenía derecho a solicitar la adquisición de acciones una vez transcurrido un plazo de cinco (5) años a contar desde la fecha de desembolso de cada uno de los tramos del Primer Préstamo ADDF y desde el desembolso del Segundo Préstamo ADDF, a un precio de ejercicio de 2,43 euros respecto al primero de éstos y de 2,54 euros por acción en caso de ejercicio del derecho de adquisición de acciones bajo el segundo, con respecto a los importes efectivamente desembolsados.

En este sentido, cabe señalar que la ADDF ejercitó todos sus derechos de adquisición de acciones con fecha 26 de abril de 2016 y con fecha 26 de septiembre de 2016, adquiriendo 4.423 acciones y 175.071 acciones, respectivamente, representativas en su conjunto del 0,63% del capital social de la Sociedad, no quedando ningún derecho por ejercer en relación a dichos préstamos.

Durante el año 2017, la ADDF aprobó un ayuda de 300.000 dólares de EEUU para apoyar el proyecto de ORYZON “*Desarrollo clínico de un marcador complementario para uso con el inhibidor dual LSD1/MAOB ORY-2001*”, y recibió, de acuerdo con los términos del acuerdo 82.029 acciones ordinarias de ORYZON a un precio de 3,41 euros por acción, alcanzando una participación en el capital de la Sociedad de un 0,86%.

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2018, no se han producido desembolsos por operaciones de financiación relevante, tales como préstamos, ayudas reembolsables o subvenciones distintas a las enunciadas en el apartado 10.1.1.3. de la Sección II del presente documento. En este sentido, la Sociedad ha atendido regularmente al calendario de amortizaciones de capital y ha procedido a la reclasificación de largo a corto plazo con respecto a la evolución de vencimientos del trimestre.

10.1.2.1. Deudas con entidades de crédito

El Emisor tiene suscritos distintos contratos de financiación con una variedad de entidades de crédito a tipos de interés de mercado. El detalle de los vencimientos de la deuda con entidades de crédito se detalla en el apartado 10.1.2.3 siguiente. En el año 2016, el Emisor procedió a realizar una ronda de financiación bancaria con el objetivo de dotarse de fondos adicionales que le permitiesen financiar sus programas de I+D y sus costes de estructura. Dicha ronda de financiación, junto con el repago de calendario de deuda y la reclasificación de los periodos de pago del largo al corto plazo, mostraron un incremento de 11.864.048 euros en el epígrafe de deudas a largo plazo con entidades de crédito, para el periodo comprendido entre el 31 de diciembre de 2015 y el 31 de diciembre de 2016, así como un incremento de 2.847.363 euros en el epígrafe de deudas a corto plazo con entidades de crédito para el mismo periodo.

Durante el año 2017, el Emisor ha obtenido nueva financiación bancaria con el objetivo de dotarse de fondos adicionales que le permitan financiar sus programas de I+D y sus costes de estructura. Dicha ronda de financiación, junto con el repago de calendario de deuda y la reclasificación de los periodos de pago del largo al corto plazo, muestran una reducción de 1.826.215 euros en el epígrafe de deudas a largo plazo con entidades de crédito y un aumento de 2.134.848 euros en el epígrafe de deudas a corto plazo con entidades de crédito para el periodo comprendido entre el 31 de diciembre de 2016 y el 31 de diciembre de 2017.

10.1.2.2. Otros pasivos financieros

El epígrafe otros pasivos financieros corresponde principalmente a préstamos subvencionados concedidos por entidades públicas para el desarrollo de diversos proyectos de I+D y no devengan interés alguno o en su caso éste alcanza el tipo fijo del 1%. Estos pasivos financieros se valoran y se reflejan en el balance de acuerdo con su coste amortizado, empleando para ello el tipo de interés efectivo. El desglose de estos préstamos subvencionados a 31 de diciembre de 2017 distinguiendo entre el principal de la deuda y la deuda valorada a coste amortizado es el siguiente:

Otros pasivos financieros – 31.12.2017

€	Principal deuda		Deuda a coste amortizado		Tipo
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo	
Préstamos subvencionados					
Ministerio de Industria – Profit 2005	31.137	62.275	31.137	51.441	Cero
Ministerio de Industria – MIT 2005/2006	22.479	44.958	22.479	37.138	Cero
Ministerio de ciencia e innovación – Novopsa 07	39.501	158.003	39.501	124.980	Cero
Ministerio de ciencia e innovación – Novopsa 08	57.510	287.548	57.510	221.538	Cero
Ministerio de Industria – IAP Scint 2008	17.080	85.401	17.080	65.797	Cero
Ministerio de Industria – IAP Scint 2009	14.633	14.633	14.633	12.036	Cero
Ministerio de Industria – IAP Terapark 2008	14.126	70.631	14.126	54.417	Cero
Ministerio de Industria – IAP Terapark 2009	43.619	43.619	43.619	35.877	Cero
Impacto Polyfarma 2011	31.067	124.268	31.067	98.296	Cero
Impacto Humafarma 2011	29.189	116.758	29.189	92.354	Cero
Impacto Humafarma 2012	30.517	152.586	30.517	117.558	Cero
Impacto Polyfarma 2012	38.719	148.535	38.719	113.893	Cero
Impacto Hemafarma 2012	55.321	73.538	55.321	61.600	Blando
Impacto Nanoscale 2012	37.443	76.052	37.443	64.973	Blando
Impacto Hemafarma 2013	185.045	266.865	185.045	199.475	Blando
Impacto Nanoscale 2013	17.734	55.490	17.734	46.618	Blando
Impacto Minoryx 2013	4.058	-	4.058	-	Blando
Impacto Polyfarma 2013	6.695	40.169	6.695	30.119	Cero
Impacto Humanfarma 2013	32.074	192.447	32.074	144.298	Cero
Impacto Minoryx 2014	242	-	242	-	Blando
Impacto Hemafarma 2014	32.941	135.091	32.941	111.222	Blando
Retos Onco 2015	-	200.062	-	150.111	Blando
Retos Explora 2015	-	273.929	-	205.535	Blando
Retos Onco 2016	-	237.164	-	167.755	Blando
Retos Explora 2016	-	219.362	-	155.163	Blando
Retos Inflam 2016	-	257.221	-	179.039	Blando
Retos Onco 2017	-	126.003	-	84.021	Blando
Retos Explora 2017	-	154.882	-	103.278	Blando
Retos Inflam 2017	-	313.948	-	205.452	Blando
Total préstamos subvencionados	741.132	3.931.439	741.132	2.933.984	
Fianzas recibidas	227.215	-	227.215	-	
Total otros pasivos financieros	968.348	3.931.439	968.348	2.933.984	

Adicionalmente, en el epígrafe otros pasivos financieros se incluyen las retenciones practicadas a modo de garantía a terceras sociedades que participan conjuntamente con ORYZON en consorcios para la solicitud de subvenciones y en las que la Sociedad ejerce la posición de coordinador. El saldo a 31 de diciembre de 2017 y a 31 de diciembre de 2016 ascendía a 227.215 euros.

10.1.2.3. Vencimiento y tipo de interés medio

El calendario de vencimientos de la deuda financiera a 31 de diciembre de 2017 es el siguiente (valorada a coste amortizado):

Pasivos financieros por vencimientos							
€	Corriente	Diciembre 2019	Diciembre 2020	Diciembre 2021	Diciembre 2022	Diciembre 2023 y siguientes	Total
Deudas con entidades de crédito	6.385.271	7.019.171	4.356.001	1.188.582	435.092	108.750	19.492.867
Otros pasivos financieros	968.348	506.714	539.492	508.724	430.617	948.437	3.902.332
Total	7.353.619	7.525.885	4.895.492	1.697.306	865.709	1.057.187	23.395.199

El tipo de interés medio correspondiente a la totalidad de préstamos pendientes de amortizar a 31 de diciembre de 2017 ascendía al 2,1%.

10.2. Explicación de las fuentes y cantidades y descripción narrativa de los flujos de tesorería del emisor

El apartado 20.1.4 de la Sección II del presente documento incluye una tabla de los estados de flujo de efectivo del Emisor correspondientes a los ejercicios finalizados a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015, y una explicación de las principales variaciones. Sin perjuicio de ello, a continuación se incluye un resumen de los mismos:

Estado de Flujos de Efectivo			
€	2017	2016	2015
Total flujos de efectivo de las actividades de explotación	(4.707.895)	(5.007.301)	523.141
Total flujos de efectivo de las actividades de inversión	642.941	(7.101.184)	111.474
Total flujos de efectivo de las actividades de financiación	16.987.096	14.669.578	15.199.967
Aumento/Disminución neta del efectivo o equivalentes	12.922.142	2.561.093	15.834.582

10.3. Información sobre las condiciones de los préstamos y la estructura de financiación del emisor

Ver apartado 10.1 anterior de la Sección II del presente documento.

10.4. Información relativa a cualquier restricción sobre el uso de los recursos de capital que, directa o indirectamente, haya afectado o pudiera afectar de manera importante a las operaciones del emisor

El préstamo concedido por el INSTITUT CATALÀ DE FINANCES en 2008, por importe de 3.300.000 euros, preveía que tan sólo podían distribuirse dividendos sin consentimiento previo del INSTITUT CATALÀ DE FINANCES, cuando el capital pendiente de amortización se situase por debajo de 2.120.000 euros. A 31 de diciembre de 2017 el importe pendiente de amortización de dicho préstamo era de 811.000 euros. Por tanto, ya no existe restricción para el reparto de dividendos bajo las condiciones establecidas por el INSTITUT CATALÀ DE FINANCES.

Adicionalmente, el 30 de julio de 2010 se formalizó un préstamo participativo de 750.000 euros (amortizado en su totalidad a 31 de diciembre de 2017) con EMPRESA NACIONAL DE INNOVACIÓN, S.A. (ENISA). En virtud de dicho préstamo, la Sociedad debía destinar de los beneficios obtenidos, una vez atendidas las obligaciones legales y estatutarias, un fondo o reserva cuya finalidad fuese hacer frente a la amortización del principal del préstamo. Puesto que dicho préstamo se encuentra amortizado a la presente fecha, no existe obligación alguna de mantenimiento de dicho fondo o reserva.

10.5. Información relativa a las fuentes previstas de fondos necesarios para cumplir los compromisos mencionados en 5.2.3. y 8.1.

Tal y como se indica en el apartado 5.2.3 de la Sección II del presente documento no existe un plan de inversiones futuras aprobadas por ningún órgano de la Sociedad cuya cuantía pueda ser considerada relevante.

11. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO, PATENTES Y LICENCIAS

11.1. Patentes

Se desglosa a continuación la cartera de patentes vigente de ORYZON, agrupada por familias.

Cada bloque es una familia de patentes y para cada familia de patentes se indican los datos de la solicitud de base tramitada en virtud del PCT (título, número de solicitud y fecha de solicitud), así como los países en los que dicha PCT está validada y vigente (extensiones internacionales), indicando para cada uno de dichos países la situación de la patente y la fecha de vencimiento de esta. Dentro de una familia de patentes puede existir más de una solicitud de patente en un mismo país, en cuyo caso se distinguen las solicitudes indicando un número.

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Inhibidores de oxidasa y su uso	PCT/EP2009/063685	19/10/2009	EP	Aprobada	19/10/2029
			US	Concedida (03/09/2013)	19/10/2029
Derivados de fenil-ciclopropilamina y su uso médico	PCT/EP2010/050697	21/01/2010	EP	En trámite	21/01/2030
			US	Concedida (31/03/2015)	21/01/2030
Heteroaril- y aril-ciclo-propilamino acetamidas sustituidas y su uso	PCT/EP2010/055103	19/04/2010	EP	Aprobada	19/04/2030
			US	Concedida (03/02/2015)	19/04/2030
Inhibidores de demetilasa específica de lisina -1 y su uso	PCT/EP2010/055131	19/04/2010	EP	Aprobada	19/04/2030
			KR	Concedida (10/05/2017)	19/04/2030
			MX	Concedida (30/03/2016)	19/04/2030
			US	Concedida (14/10/2014)	19/10/2029
Inhibidores de lisina demetilasa para enfermedades y desórdenes asociados con Hepadnaviridae	PCT/US2011/026140	24/02/2011	US	Concedida (17/11/2015)	24/02/2031
Inhibidores para uso antiviral	PCT/US2011/026141	24/02/2011	US	Concedida (11/04/2017)	24/02/2031

Inhibidores de demetilasa específica de lisina-1 y su uso	PCT/EP2011/056279	19/04/2011	AU	Concedida (31/03/2016)	19/04/2031
			BR	En trámite	19/04/2031
			CN	Concedida (29/07/2015)	19/04/2031
			EP1	Concedida (19/10/2016)	19/04/2031
			EP2	En trámite	19/04/2031
			IL	Concedida (01/12/2015)	19/04/2031
			IN	En trámite	19/04/2031
			JP	Concedida (15/01/2016)	19/04/2031
			KR	Concedida (31/10/2017)	19/04/2031
			MX	Concedida (21/01/2015)	19/04/2031
			RU	Concedida (14/09/2016)	19/04/2031
			US1	Concedida (13/05/2014)	19/04/2031
			US2	Concedida (06/10/2015)	19/04/2031
			US3	En trámite	19/04/2031
			Derivados de ciclopropilamina como inhibidores de LSD1	PCT/EP2011/062947	27/07/2011
US1	Concedida (14/04/2015)	27/07/2031			
US2	Concedida (13/06/2017)	27/07/2031			
Inhibidores de la demetilasa LSD1 basados en arilciclopropilamina	PCT/EP2011/062949	27/07/2011	AU	Concedida (29/10/2015)	27/07/2031
			BR	En trámite	27-07/2031

y su uso médico

			CA	En trámite	27/07/2031
			CN	Concedida (20/05/2015)	27/07/2031
			EP1	Concedida (04/04/2018)	27/07/2031
			EP2	En trámite	27/07/2031
			HK	En trámite	27/07/2031
			IL	Concedida (29/05/2017)	27/07/2031
			IN	En trámite	27/07/2031
			JP	Concedida (09/12/2016)	27/07/2031
			KR	Concedida (05/06/2018)	27/07/2031
			MX	Concedida (30/08/2016)	27/07/2031
			RU	Concedida (22/02/2017)	27/07/2031
			US1	Concedida (10/11/2015)	27/07/2031
			US2	Concedida (18/07/2017)	27/07/2031
			US3	En trámite	27/07/2031
Ciclopropilaminas como inhibidores de oxidasas	PCT/EP2011/067608	07/10/2011	US	Concedida (23/06/2015)	07/10/2031
Inhibidores de lisina demetilasa para enfermedades y desórdenes asociados con Flaviviridae	PCT/EP2011/071444	30/11/2011	US	Concedida (17/10/2017)	30/11/2031
Inhibidores de lisina demetilasa para enfermedades mieloproliferativas	PCT/EP2012/052144	08/02/2012	EP	En trámite	08/02/2032
			US	Concedida (06/03/2018)	19/10/2029
Inhibidores de	PCT/EP2012/059377	21/05/2012	EP	En trámite	21/05/2032

lisina demetilasa para enfermedades o afecciones inflamatorias			US	En trámite	21/05/2032
			AU1	Concedida (16/11/2017)	22/10/2032
			AU2	En trámite	22/10/2032
			BR	En trámite	22/10/2032
			CA	En trámite	22/10/2032
			CN1	Concedida (11/07/2017)	22/10/2032
			CN2	En trámite	22/10/2032
			EP	Aprobada	22/10/2032
			HK	En trámite	22/10/2032
			IL	Concedida (01/04/2018)	22/10/2032
			IN	En trámite	22/10/2032
			JP1	Concedida (29/09/2017)	22/10/2032
			JP2	En trámite	22/10/2032
Compuestos de (hetero)aril ciclopropilamina como inhibidores de LSD1	PCT/EP2012/070898	22/10/2012	KR	En trámite	22/10/2032
			MX	Aprobada	22/10/2032
			RU	En trámite	22/10/2032
			US1	Concedida (08/11/2016)	22/10/2032
			US2	Concedida (17/04/2018)	22/10/2032
			US3	En trámite	22/10/2032
			AU	Concedida (28/07/2017)	22/10/2032
			BR	En trámite	22/10/2032
			CA	En trámite	22/10/2032
			CL	Concedida (09/08/2017)	22/10/2032

CN	Concedida (08/03/2017)	22/10/2032
CO1	Concedida (24/12/2015)	22/10/2032
CO2	Concedida (23/12/2016)	22/10/2032
CR	En trámite	22/10/2032
DZ	En trámite	22/10/2032
EG	En trámite	22/10/2032
EP	Aprobada	22/10/2032
HK1	Concedida (13/04/2018)	22/10/2032
HK2	En trámite	22/10/2032
ID	En trámite	22/10/2032
IL	En trámite	22/10/2032
IN	En trámite	22/10/2032
JP1	Concedida (25/11/2016)	22/10/2032
JP2	En trámite	22/10/2032
KR	En trámite	22/10/2032
MA	Concedida (03/11/2014)	22/10/2032
MX	Concedida (01/11/2017)	22/10/2032
MY	En trámite	22/10/2032
NZ	Concedida (02/08/2016)	22/10/2032
PE	En trámite	22/10/2032
PH	Concedida (27/10/2017)	22/10/2032
RU	En trámite	22/10/2032
SG	Concedida (23/02/2016)	22/10/2032

			TH	En trámite	22/10/2032
			UA	Aprobada	22/10/2032
			US1	Concedida (18/10/2016)	22/10/2032
			US2	Concedida (06/06/2017)	22/10/2032
			US3	En trámite	22/10/2032
			VN	En trámite	22/10/2032
			ZA	En trámite	22/10/2032
			AU	En trámite	10/06/2036
			CA	En trámite	10/06/2036
			CN	En trámite	10/06/2036
			EP	En trámite	10/06/2036
			IL	En trámite	10/06/2036
			JP	En trámite	10/06/2036
Biomarcadores asociados a inhibidores de LSD1 y uso de los mismos	PCT/EP2016/063368	10/06/2016	KR	En trámite	10/06/2036
			MX	En trámite	10/06/2036
			MY	En trámite	10/06/2036
			NZ	En trámite	10/06/2036
			SG	En trámite	10/06/2036
			US	En trámite	10/06/2036
			ZA	En trámite	10/06/2036
Métodos para determinar la unión a la diana KDM1A y sondas químicas útiles para tal fin	PCT/EP2017/056330	16/03/2016	N.A. ⁴	En trámite	16/03/2037
			AR	En trámite	03/05/2036
Formas sólidas	PCT/EP2016/059726	02/05/2016	AU	En trámite	02/05/2036
			BR	En trámite	02/05/2036
			CA	En trámite	02/05/2036

			CN	En trámite	02/05/2036
			EP	En trámite	02/05/2036
			HK	En trámite	02/05/2036
			IL	En trámite	02/05/2036
			JP	En trámite	02/05/2036
			KR	En trámite	02/05/2036
			MX	En trámite	02/05/2036
			US	En trámite	02/05/2036
Biomarcadores de expresión génica para el tratamiento personalizado del cáncer con agentes modificadores epigenéticos	PCT/EP2016/073821	06/10/2016	AR	En trámite	07/10/2036
			EP	En trámite	06/10/2036
			US	En trámite	06/10/2036
Combinaciones de inhibidores de LSD1 para el tratamiento de cánceres hematológicos	PCT/EP2017/055763	13/03/2017	AR	En trámite	14/03/2037
			PCT ⁴	En trámite	13/03/2037
			US	En trámite	14/03/2037
Combinaciones de inhibidores de LSD1 para el tratamiento de tumores sólidos	PCT/EP2017/055784	13/03/2017	AR	En trámite	14/03/2037
			PCT ⁴	En trámite	13/03/2037
			US	En trámite	14/03/2037
	PCT/EP2017/063573	02/06/2017	N.A. ⁴	En trámite	02/06/2037
Acidos heteroaril-carboxílicos como inhibidores de demetilasas de histonas	PCT/EP2017/063585	02/06/2017	N.A. ⁴	En trámite	02/06/2037
Métodos para tratar esclerosis múltiple	PCT/EP2017/064206	09/06/2017	AU	Concedida (14/06/2018)	09/06/2037
			CA	En trámite	09/06/2037
			CN	En trámite	09/06/2037
			EP	Aprobada	09/06/2037
			IL	En trámite	09/06/2037
			JP	En trámite	09/06/2037

KR	En trámite	09/06/2037
MX	En trámite	09/06/2037
MY	En trámite	09/06/2037
NZ	En trámite	09/06/2037
SG	En trámite	09/06/2037
US	En trámite	09/06/2037
ZA	En trámite	09/06/2037

Biomarcadores farmacodinámicos para el tratamiento personalizado del cáncer usando agentes modificadores epigenéticos

PCT/EP2017/077994 02/11/2017 N.A. ⁴ En trámite 02/11/2037

Biomarcadores para determinar respuesta a inhibidores de LSD1

PCT/EP2017/078084 02/11/2017 N.A. ⁴ En trámite 02/11/2037

-	PCT/EP2018/053925	16/02/2018	N.A. ⁴	En trámite	16/02/2038
-	EP17382545.6	03/08/2017	N.A. ⁴	En trámite	03/08/2038 ⁵
-	EP17382835.1	05/12/2017	N.A. ⁴	En trámite	05/12/2038 ⁵
-	EP17382836.9	05/12/2017	N.A. ⁴	En trámite	05/12/2038 ⁵
-	EP18170938.7	04/05/2018	N.A.	En trámite	04/05/2039 ⁵
-	EP18382500.9	05/07/2018	N.A. ⁴	En trámite	05/07/2039 ⁵

1. Códigos de países:

AR	Argentina	CN	China	EP	Europa	JP	Japón	NZ	Nueva Zelanda	TH	Tailandia
AU	Australia	CO	Colombia	HK	Hong Kong	KR	Corea (Sur)	PE	Perú	UA	Ucrania
BR	Brasil	CR	Costa Rica	ID	Indonesia	MA	Marruecos	PH	Filipinas	US	EEUU
CA	Canadá	DZ	Argelia	IL	Israel	MX	México	RU	Rusia	VN	Vietnam
CL	Chile	EG	Egipto	IN	India	MY	Malasia	SG	Singapur	ZA	Sudáfrica

2. Situación: se indica si la solicitud de patente está en trámite, aprobada o concedida, en cuyo caso se indica la fecha de concesión entre paréntesis. Aprobada se refiere a la aceptación de la concesión por parte de la oficina de patentes pero que no se ha concedido todavía oficialmente.

El tiempo de tramitación de una solicitud de patente desde que se solicita hasta su concesión puede variar mucho de un país a otro, dependiendo de factores tales como los procedimientos de examen particulares de cada país, el volumen de solicitudes de patentes acumuladas pendientes de examinar en dicho país e incluso la propia estrategia de tramitación seguida por el solicitante. Es habitual que la tramitación pueda durar varios años, y en países con examen diferido como Canadá, Japón y Corea del Sur, donde el solicitante puede retrasar pedir el examen de su solicitud hasta varios años después de presentar la solicitud de patente, aún más.

3. Fecha de vencimiento: se indica en esta columna la duración inicial, que es de veinte (20) años desde la fecha de solicitud de la PCT correspondiente y es la duración mínima que tendrá dicha patente. Excepcionalmente en USA en ciertos casos podrían existir duraciones inferiores. No se incluyen aquí posibles extensiones de la patente vía extensiones de patentes farmacéuticas (que existen en la UE, EEUU, Japón y otros países, con una duración máxima de la extensión de cinco (5) años) ni cualquier otro tipo de extensiones de la patente que puedan existir (como por ejemplo extensiones derivadas de retrasos en el tiempo de tramitación por parte de la oficina de patentes, disponibles en EEUU y que se han conseguido de hecho para algunas de las patentes de nuestra cartera de patentes en EEUU).

4. N.A.: No Aplica – aún no se han hecho extensiones internacionales al ser una solicitud reciente está aún dentro del año de prioridad o en fase PCT. Las solicitudes de patente donde en el apartado del título se indica “-” corresponden a solicitudes aún no públicas y, por tanto, cuyo contenido es aún confidencial.

5. Se indica la fecha de vencimiento de las patentes internacionales que se derivarán de esta solicitud prioritaria, a presentar al final del año de prioridad de esta solicitud.

11.2. Marcas y nombres de dominio

La Sociedad es titular de la marca ORYZON, pudiendo hacer uso de la misma en España y en la UE. Asimismo, la marca internacional ORYZON para su uso en EEUU fue solicitada con fecha 17 de abril de 2015 y su concesión fue otorgada con fecha 15 de marzo de 2016.

La Sociedad no tiene constancia de la existencia de litigios ni procedimientos de oposición en curso sobre las marcas de las que es titular. La Sociedad mantiene una política activa de defensa de sus marcas y en el pasado ha iniciado procedimientos de oposición contra solicitudes de marcas de terceros que consideraba podían entrar en conflicto con las marcas de las que es titular, pudiendo volver a hacerlo en el futuro.

ORYZON es titular de los siguientes nombres de dominio:

- oryzon.com;
- oryzon.es;
- oryzon.cat;
- oryzon.eu;
- oryzon.net;
- oryzon.biz;
- oryzon.info;
- oryzon.mobi; y
- oryzon.barcelona.

11.3. Registros

No aplicable.

12. INFORMACIÓN SOBRE TENDENCIAS

12.1. Tendencias recientes más significativas de la producción, ventas e inventario, y costes y precios de venta desde el fin del último ejercicio hasta la fecha del documento de registro

En el apartado 20.1 de la Sección II del presente documento se hace mención a las tendencias más recientes correspondientes al 31 de diciembre de 2017.

12.2. Información sobre cualquier tendencia conocida, incertidumbres, demandas, compromisos o hechos que pudieran razonablemente tener una incidencia importante en las perspectivas del emisor, por lo menos para el ejercicio actual

Los principales factores que podrían tener una incidencia en las perspectivas del Emisor son aquellos contenidos en los apartados 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, 1.1.4, 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7, 1.3 de la Sección I relativa a los Factores de Riesgo del presente documento.

13. PREVISIONES O ESTIMACIONES DE BENEFICIOS

13.1. Declaración que enumere los principales supuestos en los que el emisor ha basado su previsión o su estimación

La información sobre el Emisor del presente documento no incluye previsiones o estimaciones de beneficios.

13.2. Debe incluirse un informe elaborado por contables o auditores independientes que declare que, a juicio de esos contables o auditores independientes, la previsión o estimación se ha calculado correctamente sobre la base declarada, y que el fundamento contable utilizado para la previsión o estimación de los beneficios es coherente con las políticas contables del emisor

No aplicable.

13.3. La previsión o estimación de los beneficios debe prepararse sobre una base comparable con la información financiera histórica

No aplicable.

13.4. Si el emisor ha publicado en un folleto una previsión de beneficios para una fecha no transcurrida, debe entonces proporcionar una declaración de si efectivamente ese pronóstico sigue siendo tan correcto como en la fecha del documento de registro, o una explicación de por qué el pronóstico ya no es válido, si ese es el caso

No aplicable.

14. ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN, DE GESTIÓN Y DE SUPERVISIÓN, Y ALTOS DIRECTIVOS

14.1. Nombre, dirección profesional y cargo en el emisor de las siguientes personas, indicando las principales actividades que éstas desarrollan al margen del emisor, si dichas actividades son significativas con respecto a ese emisor

14.1.1. Miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión

14.1.1.1. *Miembros del Consejo de Administración*

Los Estatutos Sociales de ORYZON disponen en su artículo 35 y el Reglamento del Consejo de Administración en su artículo 6, que la Sociedad estará administrada por un Consejo de Administración que estará compuesto por un número mínimo de cinco (5) miembros y un máximo de doce (12) miembros, determinando la Junta General de accionistas el número exacto entre dichos límites. El Consejo de Administración ha mantenido durante el ejercicio 2016 y durante el ejercicio 2017, doce (12) y dieciséis (16) reuniones, respectivamente.

A continuación se refleja la composición del Consejo de Administración a la fecha del presente documento, así como la condición de sus miembros de acuerdo con lo establecido en los Estatutos Sociales y en el Reglamento del Consejo de Administración:

Nombre	Cargo	Carácter	Domicilio profesional
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	Presidente	Ejecutivo	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
Dña. Tamara Maes	Vicepresidenta Primera	Ejecutivo	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. José María Echarri Torres	Vocal	Dominical	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. Antonio Fornieles Melero	Vocal y Consejero Coordinador (<i>Lead Director</i>)	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. Ramón Adell Ramón	Vocal y Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
Dña. Isabel Aguilera Navarro	Vocal y Presidente de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. José Carlos Gutiérrez Ramos	Vocal	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid

Se hace constar que ninguno de los miembros del Consejo de Administración se encuentra incurso en causa alguna de prohibición o incompatibilidad para el ejercicio del cargo de consejero y, en particular, en ninguna de las previstas en el artículo 213 de la Ley de Sociedades de Capital o en cualquier otra normativa estatal o autonómica que resulte de aplicación.

El Secretario no consejero del Consejo de Administración es D. Augusto Piñel Rubio y la Vicesecretaria no consejera, Dña. Maitane de la Peña Perea, ambos nombrados por el Consejo de Administración en su reunión celebrada el día 4 de diciembre de 2014.

A continuación, se resume brevemente la trayectoria profesional de los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad:

D. Carlos Manuel Buesa Arjol

Fundador de la Sociedad en el año 2000, ha ejercido el cargo de Presidente del Consejo de Administración desde dicha época. Doctor en biología por la Universidad de Barcelona, ha cursado diversos programas de finanzas y negociación. Asimismo, en 2005 cursó Estudios de Alta Dirección (PADE) en IESE. En los últimos años ha sido consejero de diferentes compañías biotecnológicas: ONCNOSIS PHARMA AIE, NINFAS AIE, ORYCAMB-PROJECT AIE, GEADIGPHARMA AIE, NEUROTEC PHARMA, S.L., PALOBIOFARMA, S.L. Ha sido Consejero Asesor en NEUROSCIENCES TECHNOLOGIES y es socio de MENDELION LIFESCIENCES, S.L. Es representante de ORYZON en la Junta Directiva de la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO), en la que dicha entidad fue nombrada vocal desde 2005 hasta la actualidad, a excepción del periodo comprendido entre el 2009 y el 2011, en el que ORYZON fue nombrada Vicepresidente de dicha Junta Directiva. En la actualidad la vicepresidencia primera de ASEBIO la ostenta ORYZON desde diciembre de 2015 ya que fue reelegida de nuevo en las últimas elecciones celebradas a finales del año 2017, por un mandato de dos (2) años con vencimiento en diciembre del año 2019. Finalmente, en la actualidad es miembro del Consejo de Administración de INVEREADY SEED CAPITAL y de INVEREADY BIOTECH desde el 7 de septiembre de 2008 y 10 de octubre de 2012, respectivamente.

Dña. Tamara Maes

Fundadora de la Sociedad en el año 2000, es Directora Científica, miembro del Consejo de Administración de ésta desde su fundación y Vicepresidenta Primera del mismo. Doctora en biotecnología (rama genética) por la Universidad de Gante (Bélgica). Asimismo, es administradora de MENDELION LIFESCIENCES, S.L. y ha sido miembro del Consejo Asesor Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) desde el 20 de enero de 2009 hasta el 22 de enero de 2013, forma parte del Scientific Review Board de la ADDF desde 2016 y colabora con CAIXA CAPITAL RISC dentro del programa de mentorización de nuevos emprendedores desde el 1 de septiembre de 2015.

D. José María Echarri Torres

Licenciado en Economía y Ciencias Actuariales y Financieras por la Universidad de Barcelona, y Master en Dirección Financiera por ESADE, ejerció como Director Financiero de ORYZON de 2003 a 2007, previamente fue el responsable del primer programa integral de creación de empresas tecnológicas desarrollado por una administración española. Actualmente es Consejero Delegado de INVEREADY ASSET MANAGEMENT, S.G.E.I.C., S.A. y Presidente del

Grupo Financiero Inveready, compañías de las que ha sido socio fundador, siendo actualmente su máximo accionista. Participa como miembro del Consejo de Administración de más de treinta (30) compañías, en su mayoría del ámbito tecnológico, como MASMÓVIL IBERCOM, S.A. (compañía que cotiza en el Mercado Continuo de la que es Vice Presidente), AGILE CONTENTS, S.L. (cotizada en el MAB), ORYZON GENOMICS (cotizada en el continuo), ATRYS HEALTH (cotizada en el MAB), PALOBIOFARMA, S.L. o FERSA ENERGÍAS RENOVABLES, S.A. (cotizada en el mercado continuo); siendo en esta última sociedad consejero independiente y Presidente de la Comisión de Auditoría.

D. Antonio Fornieles Melero (Consejero Independiente y Consejero Coordinador)

Licenciado en Ciencias Económicas y Empresariales por la Universidad Complutense de Madrid (1981) y Diplomado en Alta Dirección en Gestión Empresarial por el Instituto Internacional San Telmo (Sevilla) (2002).

Superó el examen de acceso a la profesión de auditor en 1987, ingresando en el ICJCE.

Tiene más de treinta (30) años de experiencia en la profesión de auditoría iniciados en 1983, desarrollados prácticamente en su totalidad en KPMG Auditores, S.L. (socio desde 1994), donde ejerció las más altas responsabilidades profesionales y de gestión, tanto nacionales como internacionales.

Desde abril de 2017, es Presidente del Registro de Expertos Contables, organismo promovido para prestigiar la profesión contable por el ICJCE y el Colegio de Economistas de España.

Presidente de la Agrupación territorial 1ª del ICJCE (Madrid y Castilla la Mancha) en el periodo 2007-2013, en el que fue miembro del Consejo Pleno y de la Comisión Permanente del ICJCE nacional.

Miembro del Consejo de Administración de ABENGOA desde enero de 2015 a noviembre de 2016, en el que en una primera etapa ocupó las posiciones de Consejero Independiente Coordinador y Vicepresidente Segundo y Presidente de la Comisión de Auditoría. En marzo de 2016 fue nombrado Presidente ejecutivo de Abengoa, cargo que desarrolló hasta noviembre de 2016. En este periodo lideró la construcción de un acuerdo de reestructuración de la compañía con nuevos inversores y acreedores financieros que permitió la viabilidad de la empresa.

Ha sido profesor de la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales de la Universidad de Cádiz. Ponente y conferenciante habitual en universidades, corporaciones profesionales y empresas sobre materias vinculadas a la información financiera, la gestión empresarial y el gobierno y la ética de las empresas. Asimismo, ha publicado numerosos artículos en medios especializados.

D. Ramón Adell Ramón (Consejero Independiente y Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento)

Licenciado y Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales por la Universidad de Barcelona. Licenciado en Derecho por la Universidad de Barcelona. Auditor-Censor Jurado de Cuentas por el Instituto de Censores de Cuentas de España y Analista Financiero. Catedrático de Economía Financiera y Contabilidad en el Departamento de Empresa de la Universidad de Barcelona. A lo largo de su carrera profesional ha ocupado cargos directivos en diversas empresas, formando

parte del equipo que promovió la creación y desarrollo de los Mercados de Futuros y Opciones en España. Ha publicado diversos libros y numerosos artículos sobre temas relacionados con la economía de la empresa y con la gestión directiva.

Es miembro del Consejo de Administración de NATURGY ENERGY GROUP, S.A. desde junio de 2010 y Presidente de la Comisión de Auditoría de dicha sociedad desde noviembre de 2014. Asimismo, es miembro del Consejo Asesor de Planeta Formación y Universidades.

En el ámbito institucional, es Presidente de la “Societat d’Estudis Econòmics” desde el año 2011, Presidente de Honor de la Asociación Española de Directivos (AED) desde el año 2010, Vicepresidente de la patronal “Foment del Treball Nacional” desde el año 2014, de la CEDE desde el año 1997 y de la Fundación CEDE desde el año 2005, así como vocal consultor del pleno de la Cambra de Comerç de Barcelona desde el año 2009 y miembro de la Junta Directiva del Instituto de Estudios Económicos. Asimismo, es Miembro de Honor del Consejo Superior Europeo de Doctores y Doctores Honoris Causa.

Desde el año 2016, es Académico de la Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras de España.

Dña. Isabel Aguilera Navarro (Consejera Independiente y Presidenta de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones)

Es titulada en Arquitectura (Edificación) y en Urbanismo por la Escuela Técnica Superior de Arquitectura de Sevilla. Ha cursado el máster en Dirección Comercial y Marketing por el Instituto de Empresa y el Programa de Dirección General del IESE. Asimismo, ha realizado el Programa para Alta Dirección de Empresas e Instituciones Líderes, en el Instituto San Telmo (Sevilla).

En la actualidad es consejera independiente de LAR España Real Estate SOCIMI, S.A., del Banco italiano Farmafactoring y de Egasa Siglo XXI. Es miembro del Consejo Asesor de Deusto Business School y de Human Age Institute (Grupo Manpower). Es ponente internacional con la Agencia de Conferenciantes Thinking Heads y es profesora asociada de ESADE.

Con anterioridad, ha sido miembro independiente del Consejo de Administración de INDRA, (de junio 2005 a junio 2017); BMN (Banco Marenostrom) de febrero 2013 a diciembre 2017, de AEGÓN España (2014-2016), del Consejo de Emergia Contact Center (2011-2016) y de Laureate INC (2002-2006) y de los consejos asesores de la patronal Farmaindustria (2009-2012), de Pelayo Mutua de Seguros (2008-2013), Oracle Iberia (2015-2017) y del Consejo Asesor de Ikor (2009-2012) y ha pertenecido al Consejo de la Asociación para el Progreso de Dirección (de 2002-2010), así como al Consejo Asesor Internacional del IE Business School (2005-2009) y ha sido Presidenta del Consejo Social de la Universidad de Sevilla (2011-2015).

Fue cofundadora, accionista y Presidenta de Twindocs Internacional (2009-2012), fundadora de Isabel Aguilera Consultoría Empresarial en Estrategia, Operaciones e Innovación (2009-2017). Es autora de dos libros: “La Encrucijada de Carlota” (Espasa, 2011) y “Lo que estaba por llegar, ya está aquí” (La Esfera de los Libros, 2016).

Ha sido Presidenta de España y Portugal de General Electric (2008-2009). Directora General en España y Portugal de Google INC. (2006-2008), Directora General de Operaciones del Grupo NH Hoteles (2002-2005) y Consejera Delegada para España, Italia y Portugal de DELL Computer

Corporation (1997-2002). También trabajó en Airtel Móvil (actualmente Vodafone) y Hewlett-Packard-Compaq, ocupando diversos cargos de responsabilidad en áreas de ventas y marketing.

D. José Carlos Gutiérrez Ramos (Consejero Independiente)

José Carlos Gutiérrez Ramos es Doctor en Bioquímica por el Centro de Biología Molecular-Universidad Autónoma de Madrid, especialista en Inmunología, se formó posteriormente en el Max-Planck Institute für Immunbiologie en Freiburg (Alemania) y fue más tarde Investigador Miembro del Instituto de Inmunología Hoffmann-La Roche de Basilea (Suiza). Es Profesor de Investigación (en excedencia) del CSIC. Ha sido Profesor del Departamento de Genética e Investigador del Instituto de Investigaciones Hematológicas de Harvard Medical School (Boston, EEUU) y ha sido Profesor en el MIT Sloan School of Management (Boston, EEUU).

De sus más de veinte (20) años de experiencia en la industria biofarmacéutica cabe destacar que, en el periodo 2009-2015, fue Vice-Presidente Senior del Grupo Pfizer, Director Global de investigación bioterapéutica de la compañía Pfizer y Director de su Centro de Investigación en Boston. Previamente de 2007 a 2010 fue Vice-Presidente Senior y Director del Grupo de Inmunoinflamación y Descubrimiento de Fármacos (iiCEDD) de GSK, donde fundó la Unidad de Epigenética "Epinova". Con anterioridad desempeñó funciones de responsabilidad en Amgen, Peptimmune y Millenium Pharmaceuticals. En su faceta como Presidente y CEO de Synlogic desde 2015 hasta mayo de 2018, ha recaudado más de doscientos (200) millones de dólares con la participación de fondos de inversión especializados de primer nivel como son Orbimed, Deerfield, Sofinova, NEA, Atlas, EcoR1, Millenium, Farallon, Perceptive, RockSprings, entre otros.

14.1.1.2. Miembros de los órganos de gestión o de supervisión

En el seno del Consejo de Administración de la Sociedad hay constituidas una Comisión de Auditoría y Cumplimiento y una Comisión de Nombramientos y Retribuciones, cuya descripción, composición y competencias se describen en los apartados 16.3.1 y 16.3.2 de la Sección II del presente documento.

Asimismo, la Sociedad cuenta con un Comité Científico Asesor Independiente. Dicho Comité no es un órgano de gobierno ni de supervisión, sino que se trata de un órgano meramente consultivo de apoyo al Consejo de Administración. El Comité Científico Asesor está compuesto por científicos independientes de reconocido prestigio en las áreas de actividad de la Sociedad y tiene por objeto la valoración del programa científico de ORYZON, su asesoramiento en partes concretas del mismo, la comparación con otros programas competitivos y la detección y consideración de otros posibles riesgos científicos que se vayan produciendo en el transcurso de la actividad de la Sociedad. Debido a la naturaleza de dicho Comité, su composición tiene carácter dinámico, puesto que debe contar con científicos especializados en el área de actividad en la que ORYZON esté desarrollando su *pipeline* en cada momento. Los gastos del Comité Científico Asesor para los ejercicios 2016 y 2017 ascendieron a la cantidad de 34.204 y 18.512 euros respectivamente, y a 534 euros para el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2018.

La constitución y normas de composición y funcionamiento del Comité Científico Asesor no están específicamente previstas en los Estatutos Sociales por tratarse de un órgano meramente consultivo, no obstante lo anterior, su creación fue aprobada por el Consejo de

Administración en su reunión celebrada con fecha 19 de julio de 2015. En la actualidad, está formado por D. Isidro Ferrer Abizanda, D. Xavier Montalban, D. Harald Jürgen Hampel, D. Howard Fillit, D. José Luis Molinuevo, D. Leon Hooftman, D. Felipe Prósper Cardoso y Dña. Lori A. Kunkel.

El resultado de la labor que lleva a cabo el Comité Científico Asesor es la emisión de recomendaciones dirigidas al Consejo de Administración. Estas recomendaciones, de carácter no vinculante, sirven para que el Consejo de Administración pueda perfeccionar, contrastar y, en su caso, adaptar y modular la estrategia científica de la Sociedad.

Por último, cabe señalar que, en virtud del pacto de accionistas descrito en el apartado 22.2.1 de la Sección II del presente documento, se preveía la constitución de un Consejo Asesor Financiero. No obstante, dicho Consejo no está operativo en la actualidad y no se prevé que vaya a constituirse en el corto plazo, habiendo renunciado formalmente los accionistas a los que se les reconocía el derecho a nombrar miembros en el seno de dicho Consejo al ejercicio de dicho derecho tal como se indica en el apartado 22.2.1 de la Sección II del presente documento.

14.1.2. Socios comanditarios, si se trata de una sociedad comanditaria por acciones

No aplicable al tratarse de una sociedad anónima.

14.1.3. Fundadores, si el emisor se constituyó hace menos de cinco años

No aplicable, al haberse constituido la Sociedad hace más de cinco (5) años.

14.1.4. Cualquier alto directivo que sea pertinente para establecer que el emisor posee las calificaciones y la experiencia apropiadas para gestionar las actividades del emisor

A la fecha del presente documento, la dirección de la Sociedad se halla compuesta, además de por los consejeros ejecutivos identificados anteriormente, por las personas que se identifican a continuación:

Nombre	Cargo	Domicilio profesional
D. Enric Rello Condomines	Director Financiero y Director de Operaciones	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
D. Emili Torrell Cortada	Director de Desarrollo de Negocio	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
Dña. Neus Virgili Bernadó	Directora de Propiedad Industrial	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
D. Roger Bullock	Director Médico	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
Dña. Sonia Gutiérrez Bezón	Directora de Operaciones Clínicas	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)

A continuación se describe brevemente, la preparación y experiencia profesional relevante de los actuales miembros de la alta dirección de la Sociedad. La preparación y experiencia profesional de aquellos miembros de la alta dirección que, a su vez, reúnen la condición de consejeros de la Sociedad se encuentra descrita en el apartado 14.1.1.1 anterior.

D. Enric Rello Condomines (*Director Financiero y Director de Operaciones*)

Doctor en Economía y Empresa, Máster en Gestión Administrativa y Licenciado en Administración y Dirección de Empresas, en Derecho y en Economía por la Universidad Abat Oliba – CEU (Barcelona). Diplomado en Ciencias Empresariales por la Universidad de Barcelona. Postgrado en práctica jurídica por el ICAB. Ha cursado PLD y el HBS Finance Excellence Program, en la Harvard Business School (Boston). Técnico Tributario por el Instituto de Economía Pública, Cooperativa y de Derecho Financiero de la Universidad de Barcelona.

Inició su carrera profesional en el área de la asesoría, auditoría y consultoría, para posteriormente especializarse en el control de gestión y en la dirección económica financiera en los sectores de maquinaria industrial y medioambiental (2007-2011) e industrial farmacéutico (1993-2006). En este último sector ha ocupado el puesto de Financial Controller, de Controller Manager (BPA) y de Director Financiero (CFO) en SANDOZ INDUSTRIAL PRODUCTS, S.A. (NOVARTIS).

En mayo de 2011 se incorpora a ORYZON como Director Financiero y posteriormente asume las responsabilidades de Director de Operaciones. Es profesor universitario del Departamento de Economía y Empresa de la Universitat Abat Oliba CEU.

Desde mayo de 2018 es miembro del *Consultative Working Group (CWG)* del *Corporate Finance Standing Committee (CFSC)* de ESMA, organismo regulador que contribuye a salvaguardar la estabilidad del sistema financiero de la UE mejorando la protección de los inversores y promoviendo mercados financieros estables y ordenados. Este grupo de trabajo se encarga de asesorar y orientar a la UE en el desarrollo de Directivas y Reglamentos sobre Folletos, Gobierno Corporativo y divulgación de acciones relacionadas con la Directiva de Transparencia.

D. Emili Torrell Cortada (*Director de Desarrollo de Negocio*)

Licenciado en Veterinaria por la Universidad Autónoma de Barcelona. Master en Dirección y Administración de Empresas (MBA) por ESADE, PDG por el IESE y Master en Documentación en el Centro de Estudios de Documentación y Patentes.

Empezó su carrera en el desarrollo del negocio farmacéutico en 1990 en PRODESFARMA, S.A. como *Business Development Manager*. Posteriormente amplió su experiencia en el área internacional como *International Product Manager* e *International Marketing Manager* en ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. Desde 2004 desempeñó la posición de *Senior Licensing Manager* en LABORATORIOS ESTEVE, S.A. y en febrero de 2007 se incorporó a ORYZON como Director de Desarrollo de Negocio.

Dña. Neus Virgili Bernadó (*Directora de Propiedad Industrial*)

Agente Europeo de Patentes cualificado, con más de veinte (20) años de experiencia en el campo de la propiedad industrial en el sector farmacéutico. Licenciada en Química Orgánica por la Universidad de Barcelona, empezó su carrera en el sector de la propiedad industrial en

1991 en J. URIACH Y COMPAÑÍA, S.A. (Grupo Uriach), donde se encargó de crear el Departamento de Patentes y se responsabilizó de todas las actividades de patentes de dicha sociedad hasta 2006.

De 2006 a 2011 trabajó en PALAU PHARMA, S.A. inicialmente como Jefe de Patentes y posteriormente como *Chief Patent Officer & Legal Affairs*, encargándose además de coordinar todos los asuntos legales de la Sociedad.

En septiembre de 2011 se incorpora a ORYZON como Directora de Propiedad Industrial.

D. Roger Bullock (Director Médico)

Completó su formación médica preclínica en el Keble College de la Universidad de Oxford, obteniendo una licenciatura en Ciencias Fisiológicas en 1978 (convertida en MA en 1985). Completó su formación médica clínica en el hospital de St. Bartholomew en Londres, donde obtuvo la licenciatura en medicina y cirugía (MB.BS) en 1981.

En 1990 se especializó en psiquiatría, incorporándose al Real Colegio de Psiquiatría donde realizó una formación psiquiátrica de posgrado, incluida formación especializada superior en psiquiatría geriátrica, que concluyó en 1993.

Está considerado un prominente líder de opinión en el área de enfermedades neurodegenerativas. Tiene una amplia experiencia como investigador clínico, habiendo participado en más de setenta (70) ensayos clínicos en EA y otras enfermedades del Sistema Nervioso Central. Durante sus treinta (30) años de carrera investigadora, ha sido autor o coautor de más de cien (100) publicaciones y capítulos de libros en este ámbito y ha sido conferenciante destacado en multitud de certámenes médicos y clínicos. Recientemente ha estado trabajando como consultor para empresas activas en enfermedades del sistema nervioso, incluyendo, entre otras, LILLY y MERCK.

Dña. Sonia Gutiérrez Bezón (Directora de Operaciones Clínicas)

Licenciada con grado en Farmacia por la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid y Master en Investigación y Desarrollo de Medicamentos por la Universidad de Navarra, Pamplona. Completó su formación con un postgrado en desarrollo directivo por la Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona.

Su carrera profesional se ha desarrollado en el área de la investigación clínica con medicamentos en diferentes empresas farmacéuticas y biotecnológicas internacionales como SYNTHELABO, PHARMACIA-UPJOHN, SANOFI, LUNDBECK y REGENERON, en posiciones locales en España e internacionales en París y Dublín. A lo largo su carrera ha desempeñado diferentes posiciones técnicas y de gestión en el ámbito de la investigación y operaciones clínicas, contribuyendo al desarrollo clínico de nuevos medicamentos en psiquiatría, neurología, dolor, y oncología.

En octubre de 2017, se incorpora a ORYZON como Directora de Operaciones Clínicas.

14.1.5. Naturaleza de toda relación familiar entre cualquiera de esas personas

A excepción de D. Carlos Manuel Buesa Arjol, Presidente del Consejo de Administración y Dña. Tamara Maes, miembro del Consejo de Administración de la Sociedad, que son pareja de

hecho, no existe relación familiar alguna entre las personas mencionadas en este apartado 14.1. de acuerdo con la definición de “familiares próximos” prevista en la normativa aplicable sobre operaciones vinculadas (Orden EHA/3050/2004, de 15 de septiembre, sobre la información de las operaciones vinculadas que deben suministrar las sociedades emisoras de valores admitidos a negociación en mercados secundarios oficiales).

14.1.6. En el caso de los miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión del emisor y de las personas descritas en los apartados 14.1.2. y 14.1.4., datos sobre la preparación y experiencia pertinentes de gestión de esas personas, además de la siguiente información

14.1.6.1. Nombres de todas las empresas y asociaciones de las que esa persona haya sido, en cualquier momento de los cinco años anteriores, miembro de los órganos de administración, de gestión o de supervisión, o socio, indicando si esa persona sigue siendo miembro de los órganos de administración, de gestión o de supervisión, o si es socio. No es necesario enumerar todas las filiales de un emisor del cual la persona sea también miembro del órgano de administración, de gestión o de supervisión

Los miembros del Consejo de Administración, de los órganos de gestión o de supervisión y de la dirección de ORYZON ejercen las funciones y cargos que se detallan en sus respectivos currículos profesionales. Conforme a la información de la que dispone la Sociedad, los miembros del Consejo de Administración y de la dirección de ORYZON no realizan, por cuenta propia o ajena, actividades del mismo, análogo o complementario género de actividad del que constituye el objeto social de ORYZON, salvo lo señalado en el apartado 14.2 de la Sección II del presente documento, tal como se ha definido en el apartado 5.1.4.2 de la Sección II del presente documento.

14.1.6.2. Cualquier condena en relación con delitos de fraude por lo menos en los cinco años anteriores

Se hace constar que ninguno de los miembros del Consejo de Administración, de los órganos de gestión o de supervisión ni de la dirección de la Sociedad ha sido condenado por delitos de fraude en los cinco (5) años anteriores a la fecha del presente documento.

14.1.6.3. Datos de cualquier quiebra, suspensión de pagos o liquidación con las que una persona descrita en los apartados 14.1.1. y 14.1.4., que actuara ejerciendo uno de los cargos contemplados en los apartados 14.1.1. y 14.1.4. estuviera relacionada por lo menos durante los cinco años anteriores

Se hace constar que ninguno de los miembros del Consejo de Administración, de los órganos de gestión o de supervisión ni de la dirección de la Sociedad está relacionado, en su calidad de miembro del Consejo de Administración o de la alta dirección de la Sociedad, con quiebra, suspensión de pagos, concurso de acreedores o liquidación alguna de una sociedad mercantil en los cinco (5) años anteriores a la fecha del presente documento.

14.1.6.4. *Detalles de cualquier incriminación pública oficial y/o sanciones de esa persona por autoridades estatutarias o reguladoras (incluidos los organismos profesionales designados) y si esa persona ha sido descalificada alguna vez por un tribunal por su actuación como miembro de los órganos de administración, de gestión o de supervisión de un emisor o por su actuación en la gestión de los asuntos de un emisor durante por lo menos los cinco años anteriores*

Se hace constar que ninguno de los miembros del Consejo de Administración, de los órganos de gestión o de supervisión ni de la dirección de la Sociedad ha sido penalmente condenado ni administrativamente sancionado por las autoridades estatutarias o reguladoras o descalificado por tribunal alguno por su actuación como miembro de los órganos de administración, de gestión o de supervisión de un emisor o por su actuación en la gestión de los asuntos de un emisor durante los cinco (5) años anteriores a la fecha del presente documento.

14.2. Conflictos de intereses de los órganos de administración, de gestión y de supervisión, y altos directivos

Durante el periodo comprendido por la información financiera histórica y hasta la fecha de registro del presente documento y, según la información proporcionada a la Sociedad, ni los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad o de los órganos de gestión y de supervisión, ni los directivos que se mencionan en el apartado 14.1 de la Sección II del presente documento tienen conflicto de interés alguno entre sus deberes con la Sociedad y sus intereses privados o de cualquier otro tipo, ni realizan, actividades por cuenta propia o ajena, del mismo, análogo o complementario género de actividad del que constituye el objeto social de la Sociedad según lo previsto en el artículo 229 de la Ley de Sociedades de Capital distintos de los que se indican a continuación, sin que ninguno de los miembros del Consejo de Administración haya comunicado a la Sociedad la existencia de conflictos de interés:

Administrador	Sociedad	Sector	% participación directa	% participación indirecta	Cargo	Vigencia
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	PALOBIOFARMA, S.L.	Biotecnológico	0,25	-	Socio	Si
	MENDELION LIFESCIENCES, S.L.	Investigación científica y técnica	38,00	-	Socio	Si
Dña. Tamara Maes	PALOBIOFARMA, S.L.	Biotecnológico	0,25	-	Socia	Si
	MENDELION LIFESCIENCES, S.L.	Investigación científica y técnica	38,00	-	Vocal	Indefinida
D. José María Echarri	PALOBIOFARMA, S.L.	Biotecnológico	-	1,25	Vocal	Indefinida
	ATRY'S HEALTH, S.L.	Biomédica	-	0,86	Vocal	24/05/2022
	ABILITY PHARMACEUTICALS, S.L.	Biofarmacéutica	-	0,91	Vocal	Indefinida

Administrador	Sociedad	Sector	% participación directa	% participación indirecta	Cargo	Vigencia
D. José Carlos Gutiérrez	MOMENTA PHARMACEUTICAL, INC.	Farmacéutico	0,33%	-	Vocal	05/2020
	SYNLOGIC THERAPEUTICS	Biomédica	0,7%	-	Vocal	05/2019

14.2.1. Acuerdos o entendimientos con accionistas importantes, clientes, proveedores u otros, en virtud de los cuales cualquier persona mencionada en el apartado 14.1 hubiera sido designada miembro del órgano de administración o alto directivo

De conformidad con lo establecido en el acuerdo de accionistas de 2 de diciembre de 2015 cuya terminación fue comunicada el 16 de mayo de 2018 mediante hecho relevante por D. Carlos Manuel Buesa Arjol, Dña. Tamara Maes y D. José María Echarri Torres, éstos fueron nombrados miembros del Consejo de Administración.

14.2.2. Datos de toda restricción acordada por las personas mencionadas en el apartado 14.1 sobre la disposición en determinado periodo de tiempo de su participación en los valores del emisor

La Sociedad no tiene constancia de la existencia de restricciones acordadas por las personas mencionadas en el apartado 14.1 de la Sección II del presente documento sobre la disposición en un determinado periodo de tiempo de su participación en ORYZON ni de ninguna otra limitación temporal a la transmisibilidad de las acciones de la Sociedad.

15. REMUNERACIÓN Y BENEFICIOS

15.1. Importe de la remuneración pagada (incluidos los honorarios contingentes o atrasados) y prestaciones en especie concedidas a esas personas por el emisor y sus filiales por servicios de todo tipo prestados por cualquier persona al emisor y sus filiales

15.1.1. Remuneraciones pagadas a los miembros del Consejo de Administración, de los órganos de gestión o supervisión de la Sociedad

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 40 de los Estatutos Sociales y en el artículo 23 del Reglamento del Consejo de Administración de la Sociedad, el cargo de miembro del Consejo de Administración será retribuido. El carácter retribuido de dicho cargo fue aprobado en virtud del acuerdo de la Junta General de accionistas adoptado en su reunión celebrada con fecha 18 de septiembre de 2014, siendo gratuito el ejercicio del cargo con anterioridad a dicha fecha.

Se indica a continuación un cuadro resumen de la política de compensación de la Sociedad:

Consejo de Administración de ORYZON – Política de compensación			
		Frecuencia media esperada / año	Compensación/ unidad
1	Compensación de Bienvenida		3.500,00 €
2	Compensación como Presidente del Consejo de Administración o Vicepresidente o Presidente o Vicepresidente de un Comité (*) o Consejero Coordinador		11.500,00 €
3	Compensación como miembro de un Comité		7.000,00 €
4	Vocal del Consejo		3.500,00 €
5	Compensación por reunión de Consejo atendida en persona	6	4.300,00 €
6	Compensación por reunión de Consejo a la que asistió por Video o Teleconferencia	3	1.400,00 €
7	Compensación por reunión del Consejo atendida por correo electrónico	4	250,00 €
8	Compensación por reunión del Comité atendida en persona	3	1.000,00 €
9	Compensación por reunión del Comité a la que asistió por Teleconferencia	2	700,00 €

La Retribución Fija, que será determinada anualmente por la Junta General de accionistas de la Sociedad para el ejercicio social en que se adopte, permanecerá vigente en tanto no se

apruebe su modificación. La fijación de la cantidad exacta a abonar dentro de ese importe máximo, así como su distribución entre los distintos consejeros se establecerá por decisión del Consejo de Administración. Dicha Retribución Fija podrá ser desigual para los consejeros y estará compuesta por: (i) una retribución por el mero ejercicio del cargo; (ii) una retribución por pertenencia a las comisiones, en su caso, existentes; (iii) una retribución por el desempeño de cargos (Presidencia y/o Vicepresidencia) en el Consejo de Administración y comisiones, no pudiendo ser cumulativas las retribuciones establecidas en los apartados (ii) y (iii), percibiéndose, en su caso, exclusivamente la mayor de ellas; y (iv), en su caso, las indemnizaciones por cese pactadas con los consejeros.

Salvo que la Junta General determine otra cosa, la distribución de la retribución entre los consejeros se establecerá por acuerdo del Consejo de Administración, que deberá tomar en consideración las funciones y responsabilidades atribuidas a cada consejero, la pertenencia a comisiones del Consejo de Administración y las demás circunstancias que considere relevantes.

Mientras la Junta General de accionistas no haya fijado la Retribución Fija aplicable a un determinado ejercicio social, los miembros del Consejo de Administración recibirán provisionalmente la Retribución Fija aprobada para el ejercicio social anterior, actualizada al alza o a la baja, en su caso, desde el mes de enero de cada ejercicio y de acuerdo con el IPC publicado por el Instituto Nacional de Estadística u organismo que lo sustituya; las retribuciones así percibidas serán regularizadas, al alza o a la baja, dentro de los diez (10) primeros días del mes natural siguiente a aquél en el que por la Junta General se haya aprobado la Retribución Fija del ejercicio social en cuestión.

La Retribución Fija se entenderá establecida para el ejercicio social de doce (12) meses en el que se adopte el acuerdo por la Junta General y, en consecuencia, si un ejercicio social tuviere una duración menor a doce (12) meses, el importe de dicha retribución se reducirá proporcionalmente.

Adicionalmente, con independencia de la retribución prevista en los apartados anteriores, corresponderá a los miembros del Consejo de Administración: (i) las dietas que acuerde la Junta General por asistencia a las reuniones del Consejo de Administración y de sus Comisiones, estando vigente dicho importe hasta tanto la Junta General no acuerde su modificación; y (ii) el reembolso de cualquier gasto razonable debidamente justificado que esté relacionado directamente con el desempeño de su cargo de consejero de la Sociedad.

Asimismo, sin perjuicio de todo lo anterior, la Sociedad dispondrá de un seguro de responsabilidad civil para sus administradores y directivos que podrá actualizarse y adaptarse en cada momento por el Consejo de Administración a las necesidades y circunstancias de la Sociedad, de los consejeros y de los directivos a los que dé cobertura.

El Consejo de Administración y la Comisión de Nombramientos y Retribuciones adoptarán todas las medidas que estén a su alcance para asegurar que la retribución de los consejeros sea la necesaria para atraer y retener a los consejeros del perfil deseado y para retribuir la dedicación, cualificación y responsabilidad que el cargo exija, pero no tan elevada como para comprometer la independencia de criterio de los consejeros no ejecutivos.

La remuneración de los consejeros deberá en todo caso guardar una proporción razonable con la importancia de la Sociedad, la situación económica que tuviera en cada momento y los

estándares de mercado de empresas comparables. El sistema de remuneración establecido deberá estar orientado a promover la rentabilidad y sostenibilidad a largo plazo de la Sociedad e incorporar las cautelas necesarias para evitar la asunción excesiva de riesgos y la recompensa de resultados desfavorables.

De conformidad con lo establecido en el artículo 529 novodecies de la Ley de Sociedades de Capital, la Junta General de ORYZON celebrada el 4 de abril de 2018 aprobó la Política de Remuneraciones de los consejeros del Emisor, que se mantendrá en vigor durante los ejercicios 2019, 2020 y 2021 y que fue puesta a disposición de los accionistas de la Sociedad con ocasión de la convocatoria de dicha Junta General y que se encuentra disponible en la página web corporativa de ORYZON (www.oryzon.com).

En virtud de dicha política, se establecen una serie de principios generales aplicables tanto al sistema retributivo de los consejeros en su condición de tales, como al sistema retributivo adicional por el desempeño de funciones ejecutivas.

Respecto a los principios generales de la Política de Remuneraciones, el principio rector de ésta es la búsqueda de la generación recíproca de valor para la Sociedad y para los empleados y la alineación de sus intereses con los de los accionistas.

A su vez, respecto a los principios aplicables al sistema retributivo de los consejeros en su condición de tales, cabe destacar los siguientes:

- La remuneración debe ser suficiente y adecuada a la dedicación, cualificación y responsabilidades de los consejeros, pero sin que dicha remuneración pueda llegar a comprometer su independencia de criterio;
- La retribución debe ser acorde con la que se satisfaga en el mercado;
- La retribución no debe incorporar componentes variables;
- La Política de Remuneraciones será compatible con una gestión adecuada y eficaz del riesgo, promoviendo este tipo de gestión y no ofreciendo incentivos para asumir riesgos que rebasen el nivel de riesgo tolerado por la Sociedad;
- El Consejo de Administración de la Sociedad, en su función de supervisión, adoptará y revisará periódicamente los principios generales de la Política de Remuneraciones y será responsable de la supervisión de su aplicación, garantizando su efectiva y correcta aplicación; y
- Las normas para la gestión retributiva estarán redactadas de forma clara y concisa, simplificando al máximo tanto la descripción de las mismas como los métodos de cálculo y las condiciones aplicables para su consecución.

Asimismo, se indican a continuación los principios aplicables al sistema retributivo adicional por el desempeño de funciones ejecutivas:

- La retribución, en cuanto a su estructura y cuantía global, debe cumplir con las mejores prácticas y ser competitiva en relación con otras entidades comparables para poder así atraer, retener y motivar a los mejores profesionales;

- La retribución debe establecerse con criterios objetivos relacionados con el desempeño individual de los consejeros ejecutivos y la consecución de los objetivos empresariales de la Sociedad;
- El componente variable anual se debe ligar a la consecución de objetivos concretos y cuantificables, alineados con el interés social, con sistemas de control y medición que determinen la percepción de la retribución variable en función de evaluaciones que midan el desempeño individual y la contribución personal a la consecución de los objetivos fijados;
- Se deben incorporar sistemas de retribución variable a medio/largo plazo de carácter plurianual que fomenten la consecución sostenida de objetivos en el tiempo y la retención de las personas clave;
- La configuración del paquete retributivo estará integrada por un conjunto de instrumentos que, tanto en su contenido (dineraria y no dineraria), horizonte temporal (corto, medio y largo plazo), seguridad (fija y variable) y objetivo, permitan ajustar la retribución a las necesidades tanto de la Sociedad como de sus profesionales;
- Asegurar el alineamiento con los accionistas fomentando la tenencia de acciones;
- Mantener alineada la Política de Remuneraciones de los consejeros ejecutivos y la de la alta dirección; e
- Incorporar en los contratos una cláusula que permita a la Sociedad sujetar el pago de una parte de la retribución variable devengada a la no concurrencia de determinadas circunstancias determinadas por el Consejo de Administración de la Sociedad.

Por otra parte, en cuanto al sistema de remuneración del Consejo de Administración por sus funciones colegiadas, la Política de Remuneraciones establece un sistema retributivo de los consejeros por sus funciones de supervisión y decisión colegiada compuesto por los elementos descritos en el artículo 40 de los Estatutos Sociales y en el artículo 23 del Reglamento del Consejo de Administración descritos con anterioridad.

Asimismo, a efectos de que la remuneración de los consejeros guarde una proporción razonable con la situación de la Sociedad en cada momento y no recompense resultados desfavorables, el Consejo de Administración podrá renunciar a la retribución que le corresponda, en un porcentaje de hasta el 20%, en el caso en el que concurran/no concurran las circunstancias determinadas por el Consejo de Administración.

La retribución ya satisfecha a cada uno de los consejeros podrá ser objeto de recuperación, parcial o total, por parte de ORYZON cuando durante los dos (2) años inmediatamente posteriores a su abono el consejero haya incumplido grave y dolosamente alguna de las normas internas de la Sociedad que le resulten de aplicación.

Las Juntas Generales de accionistas celebradas el 14 de junio de 2017 y 4 de abril de 2018, fijaron la retribución del Consejo de Administración para los ejercicios 2017 y 2018, respectivamente, en la cantidad máxima de 525.000 euros para cada uno de dichos ejercicios.

La retribución efectivamente percibida por los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad en los ejercicios 2015, 2016 y 2017 ascendió a 306.297 euros, 371.100 euros y 456.900 euros, respectivamente, excluidos los sueldos de los consejeros ejecutivos.

Por su parte, de acuerdo con la referida Política de Remuneraciones, los consejeros ejecutivos tienen asimismo derecho a percibir por el desempeño de sus funciones ejecutivas los siguientes conceptos:

- **Retribución fija:**

Los consejeros que asumen funciones ejecutivas perciben adicionalmente una retribución fija por el mayor nivel de dedicación y responsabilidad que implica el desempeño de su cargo, y que, de acuerdo con la Política de Remuneraciones deberá ser competitiva en relación con los estándares habituales del sector para puestos del nivel de responsabilidad que ocupen.

El Presidente Ejecutivo percibió como retribución fija bruta anual en 2017 la cantidad de 274.222 euros, distribuida y abonada en doce (12) mensualidades iguales, a final de cada mes. Conforme a su contrato, en adelante, dicha cantidad será actualizada anualmente por acuerdo del Consejo de Administración, actualización que en ningún caso podrá ser inferior a la que operaría en función del IPC anual que corresponda. De acuerdo con lo anterior, en 2018 dicha retribución fija bruta anual ascenderá a un total de 279.045 euros.

Por su parte, la consejera ejecutiva percibió como retribución fija bruta anual en 2017 la cantidad de 191.176 euros, distribuida y abonada en doce (12) mensualidades iguales, a final de cada mes. Conforme a su contrato, en adelante, dicha cantidad será actualizada anualmente por acuerdo del Consejo de Administración, actualización que en ningún caso podrá ser inferior a la que operaría en función del IPC anual que corresponda. De acuerdo con lo anterior, en 2018 dicha retribución fija bruta anual ascenderá a un total de 194.339 euros.

- **Retribución variable anual:**

El principal objetivo de la remuneración variable es incentivar el desempeño orientándolo a los objetivos marcados por la Sociedad, al tiempo que se promueve una gestión del riesgo sólida y efectiva que evite que la retribución variable pueda crear incentivos a comportamientos individuales de asunción excesiva de riesgos.

La retribución variable se configura como adicional y complementaria a la retribución fija. Se trata de una retribución contingente, no consolidable, ligada al cumplimiento de objetivos de acuerdo con las directrices aprobadas por el Consejo de Administración. Dicha retribución valora, con periodicidad anual, la aportación de cada consejero a la consecución de los objetivos de la Sociedad, siendo éstos prefijados, concretos y cuantificables.

En este sentido, la cuantía de la retribución variable se establecerá en función del grado de cumplimiento de los objetivos fijados al comienzo de cada ejercicio. De este modo, se configura un sistema plenamente flexible, que determina la existencia de ejercicios en los que puede no devengarse retribución variable si el grado de cumplimiento de los objetivos estuviese por debajo de los niveles

mínimos establecidos o si los resultados de ORYZON en su conjunto no justificasen su devengo.

Estos objetivos están relacionados con métricas financieras y no financieras conforme al Plan Estratégico de la Sociedad, así como a la consecución de determinados hitos en materia de I+D de conformidad con el Plan Científico aprobado.

Las ponderaciones de los diferentes objetivos difieren entre el sistema del Presidente Ejecutivo y la consejera ejecutiva, conforme al siguiente detalle:

Presidente Ejecutivo:

- 20% objetivos financieros corporativos
- 70% objetivos de I+D
- 10% objetivos no financieros corporativos

Consejera ejecutiva:

- 90% objetivos de I+D
- 10% objetivos no financieros corporativos

El cumplimiento de los objetivos de los consejeros ejecutivos será evaluado por la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.

Adicionalmente, en el caso de que se produzca un evento material adverso, el Consejo de Administración podrá decidir reducir o no realizar los pagos variables. De esta manera, para el ejercicio 2018 se han determinado tres (3) supuestos adversos que activarían esta cláusula, relacionados con objetivos financieros, de I+D y de valor relativo de la Sociedad.

En el caso del Presidente Ejecutivo, para un cumplimiento del 100% de los objetivos establecidos, la retribución bruta variable anual en 2017 ascendía al 45% del salario fijo bruto anual que corresponda. En 2018, se mantiene la misma proporción del 45% del salario fijo bruto anual que corresponda.

Por su parte, respecto de la consejera ejecutiva, para un cumplimiento del 100% de los objetivos establecidos, la retribución bruta variable anual en 2017 ascendía al 30% del salario fijo bruto anual que corresponda. En 2018, se mantiene la misma proporción del 30% del salario fijo bruto anual que corresponda.

El Presidente Ejecutivo y la consejera ejecutiva percibieron como retribución variable bruta anual en 2017 la cantidad de 61.554 y 28.579 euros, respectivamente.

- Retribución variable a largo plazo:

Adicionalmente, los consejeros ejecutivos son beneficiarios de un ILP que ha sido aprobado por el Consejo de Administración y que se percibirá en 2020. El devengo y abono del ILP están condicionados en todo caso a objetivos corporativos, clínicos y financieros para el periodo 2017 – 2019 con impacto en los niveles de ingresos y en la valoración de la Sociedad.

Los importes máximos para un cumplimiento del 100% de los objetivos establecidos ascienden a 228.683 euros y 140.417 euros con respecto al Presidente Ejecutivo y la consejera ejecutiva, respectivamente.

A continuación se incluye un cuadro en el que se detalla la retribución individualizada devengada de los consejeros por concepto para el 2017, incluyendo la retribución percibida en concepto de altos directivos de la Sociedad, según corresponda:

	Ejercicio 2017			
	Concepto			
	Por directivo ⁽²⁾	Retribución fija	Por asistencia a Consejos y a Comités	Total retribución
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	335.776€	11.500€	39.000€	386.276€
Dña. Tamara Maes	219.755€	11.500€	36.100€	267.355€
NAJETI CAPITAL, S.A. ⁽¹⁾		11.500€	36.100€	47.600€
NAJETI, S.L. ⁽¹⁾		3.500€	39.000€	42.500€
D. José María Echarri Torres		3.500€	39.000€	42.500€
NAJETI, S.A.S. ⁽¹⁾		3.500€	39.000€	42.500€
D. Antonio Fornieles Melero		11.500€	50.700€	62.200€
Dña. Isabel Aguilera Navarro		11.500€	47.800€	59.300€
D. Ramón Adell Ramón		11.500€	50.700€	62.200€
TOTAL	555.531€	79.500€	377.400€	1.012.431€

⁽¹⁾ Con fecha 19 de febrero de 2018 NAJETI CAPITAL, S.A., NAJETI, S.L. y NAJETI, S.A.S presentaron su dimisión como miembros del Consejo de Administración de la Sociedad.

⁽²⁾ No se incluyen la provisión por ILP en el ejercicio 2017 correspondiente a las retribuciones devengadas por conceptos de directivos de D. Carlos Manuel Buesa Arjol y Dña. Tamara Maes, al efecto de mantener la coherencia con el Informe Anual de Retribuciones del Consejo que se elabora con criterios de devengo fiscal. Si bien se hace constar que a efectos contables de formulación de cuentas anuales se incluyen en estas la provisión relativa al ILP en metálico que ha sido aprobado por el Consejo de Administración y que se percibirá en 2020. El devengo y abono del ILP están condicionados en todo caso a objetivos corporativos, clínicos y financieros para el periodo 2017 – 2019 con impacto en los niveles de ingresos y en la valoración de la Sociedad. Los importes devengados por ILP contingentes en el año 2017 ascienden a 76.228 euros con respecto a D. Carlos Buesa y a 46.806 euros con respecto a Dña. Tamara Maes, consecuentemente los importes devengados por conceptos de directivos de D. Carlos Manuel Buesa Arjol y Dña. Tamara Maes, bajo principios contables en los que se les agregan las provisiones contingentes por ILP devengadas en el ejercicio 2017 ascienden a 412.004 y 266.561 euros respectivamente.

La remuneración estimada de los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad para todo el ejercicio 2018 asciende a la cantidad de 1.086.638 euros, de los que 781.585 euros corresponden a retribuciones en concepto de directivos, retribución que se desglosa en: 658.552 euros como directivos y 123.033 euros como provisión por ILP contingentes.

15.1.2. Remuneraciones devengadas por los altos directivos de la Sociedad

Las remuneraciones de los altos directivos de la Sociedad, excluidas las retribuciones en concepto de miembros del Consejo de Administración, devengadas en los ejercicios 2015,

2016 y 2017 ascendieron para D. Carlos Buesa a 186.070, 256.910 y 335.776 euros y para Dña. Tamara Maes las cantidades de 173.571, 186.786 y 219.755 euros, respectivamente.

A continuación se incluye un cuadro que detalla el desglose de las remuneraciones devengadas por la dirección de la Sociedad, que no son miembros del Consejo de Administración, durante los ejercicios 2015, 2016 y 2017:

Concepto	Ejercicio		
	2017	2016	2015
Retribución	566.268	479.146	378.136€
Fija	522.395	403.604	378.136€
Variable	43.872	75.540	-
Especie	2.618	3.015	2.817€
Stock Options	11.880	335.518	-
Total	580.765	817.678	380.953€

15.2. Importes totales ahorrados o acumulados por el emisor o sus filiales para prestaciones de pensión, jubilación o similares

No existen anticipos o créditos concedidos al conjunto de miembros del órgano de administración ni de la dirección vigentes, ni existen obligaciones en materia de pensiones y seguros de vida respecto de los miembros antiguos y actuales del órgano de administración, ni se han asumido obligaciones por cuenta de ellos a título de garantía.

16. PRÁCTICAS DE GESTIÓN

16.1. Fecha de expiración del actual mandato, en su caso, y período durante el cual la persona ha desempeñado servicios en ese cargo

De conformidad con el artículo 36 de los Estatutos Sociales y en el artículo 16 del Reglamento del Consejo de Administración, los consejeros ejercerán su cargo por un periodo de cuatro (4) años y podrán ser reelegidos una o más veces por periodos de igual duración.

Con base en lo anterior, a continuación se detalla el periodo durante el cual los consejeros de la Sociedad desempeñan sus respectivos cargos en función de la fecha de su nombramiento:

Nombre	Fecha de nombramiento	Fecha de terminación de su mandato
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	03/11/2015	03/11/2019
Dña. Tamara Maes	03/11/2015	03/11/2019
D. José María Echarri Torres	03/11/2015	03/11/2019
D. Antonio Fornieles Melero	03/11/2015	03/11/2019
D. Ramón Adell Ramón	03/11/2015	03/11/2019
Dña. Isabel Aguilera Navarro	03/11/2015	03/11/2019
D. José Carlos Gutiérrez Ramos	19/02/2018	03/11/2019

16.2. Información sobre los contratos de miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión con el emisor o cualquiera de sus filiales que prevean beneficios a la terminación de sus funciones, o la correspondiente declaración negativa

El consejero ejecutivo, D. Carlos Manuel Buesa Arjol, tiene reconocidos beneficios a la terminación de sus funciones, de conformidad con el contrato vigente suscrito por éste y la Sociedad.

En el supuesto en el que dicho contrato se termine a instancias de ORYZON por cualquier causa, incluidas las establecidas en los Estatutos Sociales, sin que esté referida a un incumplimiento grave o culpable de los cometidos del consejero ejecutivo, éste tendrá derecho a percibir una indemnización que se fija en la cantidad equivalente a dos (2) veces el salario total anual (retribución fija y retribución variable anual) vigente en la fecha de extinción de la relación. A estos efectos, se tendrá en cuenta el importe de la última retribución variable anual efectivamente percibida.

Asimismo, en caso de que ORYZON no comunique la extinción laboral en el plazo y en los términos establecidos en el contrato, la Sociedad deberá abonar a D. Carlos Manuel Buesa Arjol una compensación indemnizatoria equivalente a seis (6) mensualidades de su retribución del año en curso.

Por otra parte, D. Carlos Manuel Buesa Arjol tendría derecho a la indemnización indicada en el párrafo anterior en caso de que éste decidiera rescindir su contrato unilateralmente como consecuencia de un cambio de control (cualquiera que sea su forma) o modificación de la

titularidad accionarial actual de la Sociedad, que suponga un cambio de control de la misma, así como en el caso de extinción del contrato por decisión unilateral de éste si la decisión de resolver dicha relación se basara en un incumplimiento grave o culpable de ORYZON respecto a las obligaciones contraídas y referentes a su puesto o se produjese una reducción sustancial de las funciones o poderes de aquél.

Adicionalmente, D. Carlos Manuel Buesa Arjol está sujeto a un pacto de no competencia, tanto durante la vigencia del contrato laboral como una vez rescindido el mismo durante un plazo de doce (12) meses desde el día del cese de la prestación de servicios como consejero ejecutivo. La contraprestación por la suscripción del acuerdo de no competencia será el 75% de la retribución global del consejero ejecutivo en el ejercicio que se produzca la terminación de sus servicios, debiendo ser satisfecha en el momento en el que se extinga el contrato laboral. Sin perjuicio de lo anterior, la Sociedad se reserva el derecho de exonerar al consejero ejecutivo de la aplicación de esta cláusula en el plazo de los treinta (30) días siguientes a la extinción del contrato, sin que proceda indemnización alguna.

Por otra parte, la consejera ejecutiva Dña. Tamara Maes tiene asimismo reconocidos beneficios a la terminación de sus funciones, de conformidad con los contratos vigentes suscritos por ésta y la Sociedad.

En el supuesto en el que dicho contrato se termine a instancias de ORYZON por cualquier causa, incluidas las establecidas en los Estatutos Sociales, sin que esté referida a un incumplimiento grave o culpable de los cometidos de la consejera ejecutiva, ésta tendrá derecho a percibir una indemnización que se fija en una cantidad equivalente a la máxima que le hubiera correspondido en caso de un despido declarado improcedente bajo una relación laboral ordinaria.

Asimismo, en caso de que ORYZON no comunique la extinción de la relación en el plazo y en los términos establecidos en el contrato, la Sociedad deberá abonar a la consejera ejecutiva una compensación indemnizatoria equivalente a tres (3) mensualidades de su retribución.

Por otra parte, la consejera ejecutiva tendría derecho a la indemnización indicada en el párrafo anterior en caso de que ésta decidiera rescindir su contrato unilateralmente como consecuencia de un cambio de control (cualquiera que sea su forma) o modificación de la titularidad accionarial actual de la Sociedad, que suponga un cambio de control de la misma, sin perjuicio del pacto de accionistas suscrito, así como en el caso de extinción del contrato por decisión unilateral de ésta si la decisión de resolver dicha relación se basara en un incumplimiento grave o culpable de ORYZON respecto a las obligaciones contraídas y referentes a su puesto o se produjese una reducción sustancial de las funciones o poderes de aquélla.

Por último, y en concepto de pacto de no competencia post-contractual durante doce (12) meses desde la fecha de extinción de la relación, se establece una indemnización equivalente al 75% de la retribución global de la consejera ejecutiva.

16.3. Información sobre el comité de auditoría y el comité de retribuciones del emisor, incluidos los nombres de los miembros del comité y un resumen de su reglamento interno

Los Estatutos Sociales y el Reglamento del Consejo de Administración de la Sociedad prevén la constitución de una Comisión de Auditoría y Cumplimiento y una Comisión de Nombramientos y Retribuciones, estableciendo su régimen de funcionamiento.

A continuación se incluye una descripción de la estructura y de las funciones asignadas a cada una de las citadas comisiones, de acuerdo con lo dispuesto en los Estatutos Sociales y en el Reglamento del Consejo de Administración.

16.3.1. Comisión de Auditoría y Cumplimiento

Las reglas de organización y funcionamiento de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, que se describen a continuación, están recogidas en el artículo 42 de los Estatutos Sociales de la Sociedad y en el artículo 28 y en el artículo 28 bis del Reglamento del Consejo de Administración. La Comisión de Auditoría y Cumplimiento ha mantenido en el año 2017 seis (6) reuniones.

16.3.1.1. *Composición*

La Comisión de Auditoría y Cumplimiento estará formada por un mínimo de tres (3) y un máximo de cinco (5) miembros, todos ellos no ejecutivos, la mayoría de los cuales, al menos, deberán ser independientes, que serán nombrados por el Consejo de Administración. Se procurará la diversidad en la composición de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, en particular en lo relativo a género, experiencia profesional, competencias y conocimientos sectoriales. En todo caso, al menos uno de los miembros de dicha Comisión deberá ser designado teniendo en cuenta sus conocimientos y experiencia en materia de contabilidad, auditoría o gestión de riesgos.

En su conjunto, los miembros de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento tendrán los conocimientos técnicos pertinentes en relación con el sector de actividad al que pertenece la Sociedad.

El consejero que sea nombrado miembro de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento lo será por el plazo restante de su mandato de consejero, sin perjuicio de las siguientes causas de cese en el cargo: (i) pérdida de la condición de consejero de la Sociedad; (ii) pérdida de la condición de consejero no ejecutivo; (iii) expiración del periodo por el que fue designado sin ser reelegido; (iv) acuerdo del Consejo de Administración; (v) renuncia a su pertenencia a la Comisión de Auditoría y Cumplimiento; e (vi) incumplimiento de las disposiciones legales, estatutarias o reglamentarias de la Sociedad.

El Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento será necesariamente un consejero independiente, elegido entre dichos consejeros externos, debiendo ser sustituido cada cuatro (4) años y pudiendo ser reelegido una vez transcurrido un plazo de un (1) año desde la fecha de su cese, sin perjuicio de su continuidad o reelección como miembro de dicha Comisión. Éste actuará como portavoz de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento en las reuniones del Consejo de Administración y, en su caso, de la Junta General de accionistas de la Sociedad.

El Consejo de Administración podrá designar a un Secretario, que podrá no ser miembro de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, el cual auxiliará al Presidente y deberá proveer para el buen funcionamiento de dicha Comisión ocupándose de reflejar debidamente en las actas el desarrollo de las sesiones, el contenido de las deliberaciones y los acuerdos adoptados.

A la fecha de este documento, la composición de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento es la siguiente:

Nombre	Cargo	Naturaleza
D. Ramón Adell Ramón	Presidente	Independiente
D. Antonio Fornieles Melero	Vocal	Independiente
Dña. Isabel Aguilera Navarro	Vocal	Independiente

16.3.1.2. Funcionamiento

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 42 de los Estatutos Sociales y en el artículo 28 del Reglamento del Consejo de Administración, las reglas de funcionamiento de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento pueden resumirse como sigue:

- La Comisión de Auditoría y Cumplimiento se reunirá, de ordinario, trimestralmente, a fin de revisar la información financiera periódica que haya de remitirse a las autoridades bursátiles, así como la información que el Consejo de Administración ha de aprobar e incluir dentro de su documentación pública anual. Asimismo, se reunirá a petición de cualquiera de sus miembros y cada vez que lo convoque su Presidente, que deberá hacerlo siempre que el Consejo de Administración o su Presidente solicite la emisión de un informe o la adopción de propuestas y, en cualquier caso, siempre que resulte conveniente para el correcto desarrollo de sus funciones.
- La Comisión de Auditoría y Cumplimiento deberá dar cuenta de su actividad y responder del trabajo realizado ante el primer pleno del Consejo de Administración posterior a sus reuniones. Asimismo, la Comisión de Auditoría y Cumplimiento deberá levantar acta de sus reuniones, de las que remitirá copia a todos los miembros del Consejo de Administración. El Consejo de Administración deliberará sobre las propuestas e informes que la Comisión de Auditoría y Cumplimiento le presente.
- La Comisión de Auditoría y Cumplimiento quedará válidamente constituida cuando concurren, presentes o representados, la mitad más uno de sus miembros. Salvo que la Ley de Sociedades de Capital, los Estatutos Sociales o el Reglamento del Consejo de Administración establecieran otra cosa en función de la naturaleza de los acuerdos a adoptar, los acuerdos de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento se adoptarán con el voto favorable de más de la mitad de sus miembros, presentes o representados en la reunión. En caso de empate, el Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento tendrá el voto de calidad.
- Para el mejor cumplimiento de sus funciones y de los objetivos asignados a la misma de forma eficiente, ésta contará con los recursos necesarios para el cumplimiento satisfactorio de éstas, que serán facilitados por la Sociedad, la Comisión de Auditoría y Cumplimiento podrá recabar el asesoramiento de expertos externos en materia

legal, contable, de valoración, riesgos o de cualquier otra naturaleza, cuando lo juzgue necesario. A su vez, podrá convocar a cualquier empleado o directivo de la Sociedad, e incluso disponer que comparezca sin presencia de ningún otro directivo. En este sentido, la asistencia de éstos o de otras personas a las reuniones de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento deberá ir precedida de una invitación remitida por el Presidente de ésta y limitarse únicamente a aquellos puntos del orden del día para los que sean convocados. Asimismo, la Comisión de Auditoría y Cumplimiento establecerá un plan de trabajo anual en el que se incluya, entre otros, un calendario anual de reuniones, la planificación de éstas y vías de comunicación periódica con los directivos de la Sociedad, el Director de Auditoría Interna y el auditor de cuentas y la previsión, en la medida en que sea posible, de la necesidad de contar con expertos externos que asesoren en el desarrollo de alguna de las funciones de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento. Al llevar a cabo la planificación de las reuniones de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento se deberá tener en cuenta que los miembros de ésta tienen responsabilidades fundamentalmente de supervisión y asesoramiento, sin que deban intervenir en la ejecución o gestión, propias de la dirección y de los órganos ejecutivos de la Sociedad.

- Los miembros de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento realizarán un adecuado cuestionamiento de los datos, de los procesos de evaluación y de las conclusiones previas alcanzadas por los ejecutivos y directivos de la Sociedad. Ello implica una actitud crítica, no aceptando de forma automática la opinión de los mismos, tomando razón de los argumentos a favor y en contra y formando una posición propia, tanto a nivel individual, de cada uno de sus miembros, como en su conjunto. Asimismo, deberán actuar con independencia de criterio y de acción y deberán llevar a cabo su trabajo con la máxima diligencia y competencia profesional posible. En particular, la asistencia a las reuniones de dicha comisión estará precedida de la dedicación suficiente de sus miembros a analizar y evaluar la información recibida, que será puesta a disposición de éstos por el Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, con la colaboración del Secretario, con la antelación suficiente a cada reunión para que puedan analizarla y preparar la sesión correctamente, salvo que la reunión se hubiera constituido o hubiera sido excepcionalmente convocada por razones de urgencia.
- El Consejo de Administración podrá acordar el desarrollo de la tarea de auditoría interna por un responsable específico. En tal supuesto, designará un Director de Auditoría Interna y responsable de ésta función, atendiendo a sus conocimientos y experiencia en materia de contabilidad, auditoría o gestión de riesgos. En dicho caso, el Director de Auditoría Interna deberá: (i) presentar a la Comisión de Auditoría y Cumplimiento un plan de trabajo e informarle directamente de las incidencias que se sucedan en su desarrollo; y (ii) al finalizar cada ejercicio presentará ante dicha Comisión de Auditoría y Cumplimiento un informe anual de sus actividades.

16.3.1.3. Funciones

La Comisión de Auditoría y Cumplimiento tendrá, como mínimo, las siguientes responsabilidades básicas:

- Informar a la Junta General de accionistas sobre las cuestiones que se planteen en relación con aquellas materias que sean competencia de la Comisión de Auditoría y

Cumplimiento y, en particular, sobre el resultado de la auditoría explicando cómo ésta ha contribuido a la integridad de la información financiera y la función que la Comisión ha desempeñado en ese proceso.

- Supervisar la eficacia del control interno de la Sociedad, la auditoría interna y los sistemas de gestión de riesgos, así como discutir con el auditor de cuentas las debilidades significativas del sistema de control interno detectadas en el desarrollo de la auditoría, todo ello sin quebrantar su independencia. A tales efectos, y en su caso, podrán presentar recomendaciones o propuestas al Consejo de Administración y el correspondiente plazo para su seguimiento.
- Supervisar el proceso de elaboración y presentación de la información financiera preceptiva y presentar recomendaciones o propuestas al Consejo de Administración, dirigidas a salvaguardar su integridad.
- Elevar al Consejo de Administración las propuestas de selección, nombramiento, reelección y sustitución del auditor de cuentas, responsabilizándose del proceso de selección, de conformidad con lo previsto en la normativa vigente aplicable a este respecto, así como las condiciones de su contratación y recabar regularmente de él información sobre el plan de auditoría y su ejecución, además de preservar su independencia en el ejercicio de sus funciones, todo ello sin perjuicio de la normativa reguladora de la auditoría de cuentas.
- Establecer las oportunas relaciones con el auditor externo para recibir información sobre aquellas cuestiones que puedan suponer una amenaza para su independencia, para su examen por la Comisión de Auditoría y Cumplimiento y cualesquiera otras relacionadas con el proceso de desarrollo de la auditoría de cuentas, y, cuando proceda, la autorización de los servicios distintos de los prohibidos, en los términos contemplados en la normativa vigente, sobre el régimen de independencia, así como aquellas otras comunicaciones previstas en la legislación de auditoría de cuentas y en las normas de auditoría. En todo caso, deberán recibir anualmente de los auditores externos la declaración de su independencia en relación con la Sociedad o entidades vinculadas a ésta directa o indirectamente, así como la información detallada e individualizada de los servicios adicionales de cualquier clase prestados y los correspondientes honorarios percibidos de estas entidades por el auditor externo o por las personas o entidades vinculados a éste de acuerdo con lo dispuesto en la legislación sobre auditoría de cuentas, todo lo anterior sin perjuicio de la normativa reguladora de la auditoría de cuentas.
- Emitir anualmente, con carácter previo a la emisión del informe de auditoría de cuentas, un informe en el que se expresará una opinión sobre si la independencia de los auditores de cuentas o sociedades de auditoría resulta comprometida. Este informe deberá contener, en todo caso, la valoración motivada de la prestación de todos y cada uno de los servicios adicionales a que hace referencia el apartado anterior, individualmente considerados y en su conjunto, distintos de la auditoría legal y en relación con el régimen de independencia o con la normativa reguladora de auditoría, todo ello sin perjuicio de la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas.

- Informar, con carácter previo, al Consejo de Administración sobre todas las materias previstas en la Ley de Sociedades de Capital, los Estatutos Sociales y en el Reglamento del Consejo de Administración y en particular, sobre: (i) la información financiera que la Sociedad deba hacer pública periódicamente; (ii) la creación o adquisición de participaciones en entidades de propósito especial o domiciliadas en países o territorios que tengan la consideración de paraísos fiscales; y (iii) las operaciones con partes vinculadas.
- Llevar a cabo las funciones que se le atribuyan en el Reglamento Interno de Conducta, como responsable de cumplimiento de éste, recibiendo los informes y notificaciones que sean fruto de lo previsto en dicho Reglamento Interno de Conducta.
- Examinar el cumplimiento del Reglamento Interno de Conducta, del Reglamento del Consejo de Administración y, en general, de las reglas de gobierno de la Sociedad y hacer las propuestas necesarias para su mejora.
- Recibir información y, en su caso, emitir un informe sobre las medidas disciplinarias que se pretendan imponer a miembros del alto equipo directivo de la Sociedad.

Adicionalmente, la Comisión de Auditoría y Cumplimiento tendrá las siguientes funciones:

1. En relación con los sistemas de información y control interno:
 - Supervisar el proceso de elaboración y la integridad de la información financiera relativa a la Sociedad y, en su caso, al grupo, revisando el cumplimiento de los requisitos normativos, la adecuada delimitación del perímetro de consolidación y la correcta aplicación de los criterios contables.
 - Velar por la independencia de la unidad que asume la función de auditoría interna, en su caso; proponer la selección, nombramiento, reelección y cese del responsable del servicio de auditoría interna; proponer el presupuesto de ese servicio; aprobar la orientación y sus planes de trabajo, asegurándose de que su actividad esté enfocada principalmente hacia los riesgos relevantes de la Sociedad; recibir información periódica sobre sus actividades; y verificar que la alta dirección tenga en cuenta las conclusiones y recomendaciones de sus informes.
 - Establecer y supervisar un mecanismo que permita a los empleados comunicar, de forma confidencial y, si resulta posible y se considera apropiado, anónima, las irregularidades de potencial trascendencia, especialmente financieras y contables, que adviertan en el seno de la empresa.
2. En relación con el auditor externo:
 - En caso de renuncia del auditor externo, examinar las circunstancias que la hubieran motivado.
 - Velar que la retribución del auditor externo por su trabajo no comprometa su calidad ni su independencia.

- Supervisar que la Sociedad comunique como hecho relevante a la CNMV el cambio de auditor y lo acompañe de una declaración sobre la eventual existencia de desacuerdos con el auditor saliente y, si hubieran existido, de su contenido.
 - Asegurar que el auditor externo mantenga anualmente una reunión con el pleno del consejo de administración para informarle sobre el trabajo realizado y sobre la evolución de la situación contable y de riesgos de la Sociedad.
 - Asegurar que la Sociedad y el auditor externo respetan las normas vigentes sobre prestación de servicios distintos a los de auditoría, los límites a la concentración del negocio del auditor y, en general, las demás normas sobre independencia de los auditores.
3. La evaluación de todo lo relativo a los riesgos no financieros de la empresa- incluyendo los operativos, tecnológicos, legales, sociales, medio ambientales, políticos y reputacionales.

En todo caso, la Comisión de Auditoría y Cumplimiento deberá ser informada sobre las operaciones de modificaciones estructurales y corporativas que proyecte realizar la Sociedad para su análisis e informe previo al Consejo de Administración sobre sus condiciones económicas y su impacto contable y, en especial, en su caso, sobre la ecuación de canje propuesta.

Cabe señalar que el Consejo de Administración, en su reunión celebrada el 4 de abril de 2018, acordó, previa propuesta favorable del Presidente, modificar el Reglamento del Consejo de Administración para su adaptación a las modificaciones de los Estatutos Sociales aprobadas por la Junta General Ordinaria el 4 de abril de 2018. Dichas modificaciones, que se encuentran reflejadas en el presente Documento de Registro, fueron elevadas a público en virtud de las escrituras otorgadas ante la Notario de Madrid, Dña. Eloísa López-Monís Gallego el 10 de mayo de 2018, número 932 y 934 de protocolo, respectivamente, inscritas en el Registro Mercantil de Madrid con fecha 18 de junio de 2018, al Tomo 36.553, Folios 137 y 138, respectivamente, Hoja M-656493, Inscripciones 7 y 9.

16.3.2. Comisión de Nombramientos y Retribuciones

Las reglas de organización y funcionamiento de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, que se describen a continuación, están recogidas en el artículo 43 de los Estatutos Sociales de la Sociedad y en el artículo 27 y en el artículo 27 bis del Reglamento del Consejo de Administración. La Comisión de Nombramientos y Retribuciones ha mantenido en el año 2017 seis (6) reuniones.

16.3.2.1. *Composición*

La Comisión de Nombramientos y Retribuciones estará formada por un mínimo de tres (3) y un máximo de cinco (5) consejeros, todos ellos no ejecutivos (y dos (2) de ellos, al menos, independientes), que serán nombrados por el Consejo de Administración.

Los miembros de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones serán designados teniendo presente sus conocimientos, aptitudes y experiencia, así como los cometidos de dicho órgano.

El consejero que sea nombrado miembro de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones lo será por el plazo restante de su mandato de consejero, sin perjuicio de la facultad de revocación que corresponde al Consejo de Administración, quedando en todo caso sin efecto por el cese en el cargo de consejero de la Sociedad.

El Presidente de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones será necesariamente un consejero independiente, elegido entre dichos consejeros externos, debiendo ser sustituido cada cuatro (4) años y pudiendo ser reelegido una vez transcurrido un plazo de un (1) año desde la fecha de su cese.

El Consejo de Administración podrá designar a un Secretario, que podrá no ser miembro de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, el cual auxiliará al Presidente y deberá proveer para el buen funcionamiento de dicha Comisión, ocupándose de reflejar debidamente en las actas el desarrollo de las sesiones, el contenido de las deliberaciones y los acuerdos adoptados.

A la fecha de este documento, la composición de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones es la siguiente:

Nombre	Cargo	Naturaleza
Dña. Isabel Aguilera Navarro	Presidenta	Independiente
D. Ramón Adell Ramón	Vocal	Independiente
D. Antonio Fornieles Melero	Vocal	Independiente
D. José Carlos Gutiérrez Ramos	Vocal	Independiente

16.3.2.2. Funcionamiento

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 43 de los Estatutos Sociales y en el artículo 27 del Reglamento del Consejo de Administración, las reglas de funcionamiento de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones pueden resumirse como sigue:

- La Comisión de Nombramientos y Retribuciones se reunirá de ordinario trimestralmente. Asimismo, se reunirá cada vez que la convoque su Presidente, que deberá hacerlo siempre que el Consejo de Administración o su Presidente solicite la emisión de un informe o la adopción de propuestas y, en cualquier caso, siempre que resulte conveniente para el correcto desarrollo de sus funciones.
- La Comisión de Nombramientos y Retribuciones deberá dar cuenta de su actividad y responder del trabajo realizado ante el primer pleno del Consejo de Administración posterior a sus reuniones. Asimismo, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones deberá levantar acta de sus reuniones, de las que remitirá copia a todos los miembros del Consejo de Administración. Este deliberará sobre las propuestas e informes que la Comisión le presente.
- La Comisión de Nombramientos y Retribuciones quedará válidamente constituida cuando concurren, presentes o representados, la mitad más uno de sus miembros. Salvo que la Ley de Sociedades de Capital, los Estatutos Sociales o el Reglamento del Consejo de Administración establecieran otra cosa en función de la naturaleza de los acuerdos a adoptar, los acuerdos de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones

se adoptarán con el voto favorable de más de la mitad de sus miembros, presentes o representados en la reunión. En caso de empate, el Presidente de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones tendrá el voto de calidad.

- Para el mejor cumplimiento de sus funciones, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones podrá recabar el asesoramiento de expertos externos cuando lo juzgue necesario.
- La solicitud de información a la Comisión de Nombramientos y Retribuciones será formulada por el Consejo de Administración o su Presidente.
- Cualquier consejero podrá solicitar de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones que tome en consideración, por si los considerara idóneos, potenciales candidatos para cubrir vacantes de consejero. Asimismo, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones deberá considerar las sugerencias que le hagan llegar los miembros del Consejo de Administración, los directivos o los accionistas de la Sociedad.

16.3.2.3. Funciones

Sin perjuicio de las demás funciones que le atribuya la ley, los Estatutos Sociales o el Reglamento del Consejo de Administración, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones tendrá, como mínimo, las siguientes:

- Evaluar las competencias, conocimientos y experiencia necesarios en el Consejo de Administración. A estos efectos, definirá las funciones y aptitudes necesarias en los candidatos que deban cubrir cada vacante y evaluará el tiempo y dedicación precisos para que puedan desempeñar eficazmente su cometido.
- Establecer un objetivo de representación para el sexo menos representado en el Consejo de Administración y elaborar orientaciones sobre cómo alcanzar dicho objetivo.
- Elevar al Consejo de Administración las propuestas de nombramiento de consejeros independientes para su designación por cooptación o para su sometimiento a la decisión de la Junta General de accionistas, así como las propuestas para la reelección o separación de dichos consejeros por la Junta General de accionistas.
- Informar las propuestas de nombramiento de los restantes consejeros para su designación por cooptación o para su sometimiento a la decisión de la Junta General de accionistas, así como las propuestas para su reelección o separación por la Junta General de accionistas.
- Informar las propuestas de nombramiento y separación de altos directivos y las condiciones básicas de sus contratos.
- Examinar y organizar la sucesión del Presidente del Consejo de Administración y del primer ejecutivo de la Sociedad y, en su caso, formular propuestas al Consejo de Administración para que dicha sucesión se produzca de forma ordenada y planificada.

- Proponer al Consejo de Administración la política de retribuciones de los consejeros y de los directores generales o de quienes desarrollen sus funciones de alta dirección bajo la dependencia directa del Consejo de Administración, de comisiones ejecutivas o de consejeros delegados, así como la retribución individual y las demás condiciones contractuales de los consejeros ejecutivos, velando por su observancia.

Adicionalmente, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones tendrá las siguientes funciones:

- Proponer al Consejo de Administración las condiciones básicas de los contratos de los altos directivos.
- Comprobar la observancia de la Política de Remuneraciones establecida por la Sociedad.
- Revisar periódicamente la política de remuneraciones aplicada a los consejeros y altos directivos, incluidos los sistemas retributivos con acciones y su aplicación, así como garantizar que su remuneración individual sea proporcionada a la que se pague a los demás consejeros y altos directivos de la Sociedad.
- Velar por que los eventuales conflictos de intereses no perjudiquen la independencia del asesoramiento externo prestado a la comisión.
- Verificar la información sobre remuneraciones de los consejeros y altos directivos contenida en los distintos documentos corporativos, incluido el informe anual sobre remuneraciones de los consejeros.
- La supervisión del cumplimiento de los códigos internos de conducta y de las reglas de gobierno corporativo de la Sociedad.
- La supervisión de la estrategia de comunicación y relación con accionistas e inversores, incluyendo los pequeños y medianos accionistas.
- La evaluación periódica de la adecuación del sistema de gobierno corporativo de la Sociedad, con el fin de que cumpla su misión de promover el interés social y tenga en cuenta, según corresponda, los legítimos intereses de los restantes grupos de interés.
- La revisión de la política de responsabilidad corporativa de la Sociedad, velando por que esté orientada a la creación de valor.
- El seguimiento de la estrategia y prácticas de responsabilidad social corporativa y la evaluación de su grado de cumplimiento.
- La supervisión y evaluación de los procesos de relación con los distintos grupos de interés.
- La coordinación del proceso de reporte de la información no financiera y sobre diversidad, conforme a la normativa aplicable y a los estándares internacionales de referencia.

16.4. Declaración de si el emisor cumple el régimen o regímenes de gobierno corporativo de su país de constitución. En caso de que el emisor no cumpla ese régimen, debe incluirse una declaración a ese efecto, así como una explicación del motivo por el cual el emisor no cumple ese régimen

ORYZON cumple con la normativa española vigente en materia de gobierno corporativo aplicable. La Sociedad da cuenta del grado de cumplimiento de las recomendaciones anualmente en el Informe Anual de Gobierno Corporativo. De conformidad con el Informe Anual de Gobierno Corporativo correspondiente al ejercicio 2017, que se incorpora por referencia al presente documento, del total de las sesenta y cuatro (64) recomendaciones del Código de Buen Gobierno, en el momento de la publicación de dicho informe, la Sociedad cumplía treinta y nueve (39) recomendaciones, once (11) no le eran aplicables (recomendaciones 2, 10, 11, 19, 23, 24, 37, 38, 48, 52 y 62), seis (6) cumplía parcialmente (recomendación 4, 5, 20, 46, 54 y 55) y ocho (8) recomendaciones se explicaban (recomendaciones 1, 7, 16, 59, 60, 61, 63 y 64).

Las recomendaciones señaladas a continuación se cumplen parcialmente o no se cumplen por la Sociedad a la fecha del presente documento, salvo por lo expresamente previsto:

- Recomendación 1, relativa a restricciones estatutarias que limiten la emisión del número máximo de votos o dificulten la toma de control de la Sociedad mediante la adquisición de sus acciones en el mercado: la Sociedad no cumplía con dicha recomendación puesto que, de conformidad con los pactos de accionistas vigentes en ese momento, los Estatutos Sociales y el Reglamento del Consejo de Administración establecían para la aprobación de determinados acuerdos una mayoría de cuatro quintas partes de los consejeros.

No obstante lo anterior, a la fecha de registro del presente documento la Sociedad cumple con dicha recomendación puesto que la Junta General Ordinaria de accionistas celebrada el 4 de abril de 2018 aprobó la modificación de los Estatutos Sociales a los efectos de eliminar el quorum de asistencia y votación reforzado respecto del Consejo de Administración. Igualmente, el Consejo de Administración, en su reunión celebrada el 4 de abril de 2018 acordó modificar el Reglamento del Consejo de Administración para su adaptación a las referidas modificaciones de los Estatutos Sociales. Tanto la modificación de los Estatutos Sociales como la modificación del Reglamento del Consejo de Administración se encuentran inscritas en el Registro Mercantil de Madrid y recogidas en el presente Documento de Registro.

- Recomendación 4, relativa a la política de comunicación y contactos con accionistas, inversores institucionales y asesores de voto: la Sociedad cumple parcialmente la citada recomendación puesto que, si bien se rige por los principios de: (i) transparencia, garantizando un trato semejante a los accionistas que se encuentran en la misma posición; (ii) desarrollo de canales de información; y (iii) cumplimiento normativo, dada su capitalización y características, por el momento no considera necesario formalizar una política específica y proceder a su publicación. A su vez, y en aras del principio de transparencia, la Sociedad insertó notas de prensa y presentaciones corporativas para general conocimiento de sus accionistas en su página web corporativa (www.oryzon.com) a lo largo del año.

- Recomendación 5, relativa a la propuesta de delegación de facultades para emitir acciones o valores convertibles con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe que no supere el 20% del capital en el momento de la delegación, la Sociedad cumple parcialmente puesto que, durante el único aumento de capital que tuvo lugar en el ejercicio 2017, el Consejo de Administración empleó una delegación de facultades de la Junta General que estaba limitada a un importe no superior al 20% del capital en el momento de la delegación. Adicionalmente, durante el citado aumento de capital con exclusión del derecho de suscripción preferente, la Sociedad publicó inmediatamente en su página web corporativa (www.oryzon.com) los informes relativos a dicha exclusión, a los que hace referencia la legislación mercantil. No obstante, la Junta General Ordinaria de 4 de abril de 2018 aprobó una delegación de facultades, para emitir acciones o valores convertibles con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe superior al 20% del capital en el momento de la citada delegación.

- Recomendación 7, relativa a la transmisión en directo, a través de su página web, de la celebración de las Juntas Generales de accionistas: la Sociedad no retransmite en directo la celebración de las Juntas Generales dado su tamaño y capitalización.

- Recomendación 16, relativa al porcentaje de consejeros dominicales sobre el total de consejeros no ejecutivos: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que el porcentaje de consejeros dominicales sobre el total de consejeros no ejecutivos de ORYZON es mayor que la proporción existente entre el capital de la Sociedad representado por dichos consejeros y el resto del capital, puesto que D. José María Echarri Torres fue nombrado consejero dominical de la Sociedad con ocasión de su entrada en el capital social de ésta.

- Recomendación 20, relativa a la dimisión de los consejeros dominicales cuando el accionista a quien representen transmita íntegramente su participación accionarial o rebaje su participación accionarial hasta un nivel que exija la reducción del número de sus consejeros dominicales: la Sociedad cumple parcialmente ya que si bien el Reglamento del Consejo de Administración contiene tal previsión, su artículo 16 establece que no se separará al consejero que haya perdido la condición de dominical cuando el Consejo de Administración estime que concurren causas que justifiquen la permanencia de dicho consejero, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, sin perjuicio de la incidencia que las nuevas circunstancias sobrevenidas puedan tener sobre la calificación del consejero. Con base en lo anterior, ORYZON cumple parcialmente ya que se ha considerado conveniente excepcionar la obligación por parte del consejero de presentar su dimisión en los supuestos previstos en dicha recomendación, pues es evidente que el alto grado de conocimiento de ORYZON y del sector en el que opera ésta, pueden justificar en determinados casos su permanencia en el Consejo de Administración. No obstante, la decisión debe adoptarse por el Consejo de Administración, previo informe favorable de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, que deberá pronunciarse sobre la concurrencia de las causas que aconsejen dicha permanencia.

- Recomendación 46, relativa a la existencia de una comisión especializada en el seno del Consejo de Administración que tenga encomendadas las funciones internas de control y gestión de riesgos: la Sociedad cumple parcialmente con la citada recomendación dado que, debido al tamaño de ésta, dicha función se encuentra

actualmente atribuida a la unidad de auditoría interna que reporta a la Comisión de Auditoría y Cumplimiento.

- Recomendación 54, relativa a la política de responsabilidad social corporativa: la Sociedad cumple parcialmente con dicha recomendación puesto que la política de responsabilidad social corporativa de la Sociedad no incluye todos los principios recogidos en la citada recomendación, en particular, no incluye métodos de análisis de seguimiento de los resultados de las actuaciones en materia de responsabilidad social corporativa. Adicionalmente, la Sociedad no está obligada actualmente a reportar información no financiera dada su condición de entidad de interés público cuyo número medio de trabajadores es inferior a quinientos (500), por lo que el tamaño de la Sociedad y los costes en que debería incurrir ésta para establecer métodos de análisis de seguimiento de los resultados de las actuaciones en materia de responsabilidad social corporativa, transgredirían el principio de economicidad que debe imperar en la gestión de recursos.
- Recomendación 55, relativa a las metodologías para la elaboración del informe sobre los asuntos relacionados con la responsabilidad social corporativa, la Sociedad cumple parcialmente con dicha recomendación puesto que, aunque la Sociedad no está obligada actualmente a reportar información no financiera dada su condición de entidad de interés público cuyo número medio de trabajadores es inferior a quinientos (500), ésta ha elaborado un informe sobre los asuntos relacionados con la responsabilidad social corporativa en el que no se han seguido exclusivamente metodologías aceptadas internacionalmente en dicha materia. El tamaño de ORYZON y los costes en que debería incurrir ésta para emitir un informe elaborado siguiendo exclusivamente metodologías aceptadas internacionalmente en materia de responsabilidad social corporativa, transgrediría el principio de economicidad que debe imperar en la gestión de recursos.
- Recomendación 59, relativa al diferimiento por un tiempo mínimo del pago de una parte relevante de los componentes variables de la remuneración para comprobar que se han cumplido las condiciones de rendimiento previamente establecidas: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que el componente variable de los consejeros ejecutivos está compuesto actualmente por un elemento a corto plazo y otro a medio plazo, por lo que a través del incentivo plurianual ORYZON consigue medir el cumplimiento de las condiciones de rendimiento de los consejeros ejecutivos en un periodo superior al año. Asimismo, los consejeros ejecutivos ya se encuentran totalmente alineados con la evolución y solvencia de la entidad debido a su alto porcentaje de participación en el capital social por su condición de accionistas fundadores de la Sociedad.
- Recomendación 60, relativa a la toma en consideración por parte de las remuneraciones relacionadas con los resultados de la Sociedad, de las eventuales salvedades que consten en el informe del auditor externo y minoren dichos resultados: la Sociedad no cumple con dicha recomendación ya que el sistema de retribución variable de los consejeros ejecutivos no lo contempla de forma expresa, aunque la Comisión de Nombramientos y Retribuciones evalúa el grado de consecución del incentivo una vez dispone de las cuentas auditadas de la Sociedad, de manera que tiene en consideración las citadas salvedades a la hora de determinar

el grado de consecución de los objetivos y el porcentaje de retribución variable conseguido.

- Recomendación 61, relativa a la vinculación de la remuneración variable de los consejeros ejecutivos a la entrega de acciones: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que la doble naturaleza de los consejeros ejecutivos como accionistas fundadores ha comportado que estos dispongan de un paquete accionarial suficientemente amplio. No obstante, ORYZON no descarta emplear estas formas de retribución en un futuro y siempre que sea conveniente.
- Recomendación 63, relativa al reembolso de los componentes variables de la remuneración: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que, si bien ORYZON ha incluido cláusulas de recuperación de la remuneración percibida por los consejeros por sus funciones colegiadas, teniendo en cuenta sus circunstancias particulares, la Sociedad considera que no ha resultado necesario introducir esta cláusula dentro del sistema de retribución variable de sus consejeros ejecutivos, en la medida en que éstos tienen un alto porcentaje de participación en el capital social por su condición de accionistas fundadores de la Sociedad, por lo que en ningún caso están incentivados para asumir riesgos que rebasen el nivel tolerado por la misma. Asimismo, el sistema de retribución variable anual de los consejeros ejecutivos incluye cláusulas específicas que permiten a la Sociedad no abonar una parte de la retribución variable devengada cuando concurran/no concurran determinadas circunstancias determinadas por el Consejo de Administración.
- Recomendación 64, relativa a que los pagos por resolución del contrato no superen un importe establecido equivalente a dos (2) años de la retribución total anual y que no se abonen hasta que la sociedad haya podido comprobar que el consejero ha cumplido con los criterios de rendimiento previamente establecidos: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que el abono de dicho derecho indemnizatorio no está sujeto a que la Sociedad haya comprobado que el Consejero haya cumplido con los criterios de rendimiento previamente establecidos.

El Consejo de Administración de la Sociedad elaborará con carácter anual, previo informe de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, el Informe Anual de Gobierno Corporativo que será objeto de aprobación por la Junta General de accionistas.

Adicionalmente, la Sociedad cuenta con una página web corporativa (www.oryzon.com) a través de la cual informa a sus accionistas y al mercado en general de los hechos de carácter relevante o significativo que se produzcan en relación con la Sociedad. El contenido y estructura de esta página web está adaptada a las previsiones legales y demás normativa aplicable.

17. EMPLEADOS

17.1. Número de empleados al final del período o la media para cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica y desglose de las personas empleadas por categoría principal de actividad y situación geográfica

La tabla siguiente detalla el número final de empleados desglosado por categorías profesionales durante los ejercicios terminados a 31 de diciembre de 2015, 2016 y 2017:

Categoría profesional	31.03.2018	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015	% variación 31.12.2017- 2016	% variación 31.12.2016- 2015
Consejeros	2	2	2	2	0%	0%
Directores de área	4	4	4	4	0%	0%
Investigadores	16	16	13	11	23,1%	18,1%
Técnicos de laboratorio	10	10	11	7	(9,1)%	57,1%
Staff	8	7	7	4	0%	75%
Total	40	39	37	28	5,4%	32,1%

Se indica a continuación el número medio de empleados eventuales durante los ejercicios 2015, 2016 y 2017:

Empleados eventuales	31.03.2018	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Empleados eventuales	5	4,8	3,3	2,1

17.1.1. Planes de Reestructuración

A la fecha de registro del presente documento, no existen ni se prevén planes de reestructuración.

17.1.2. Planes de pensiones

A la fecha de registro del presente documento, la Sociedad no ofrece ni está previsto que ofrezca a sus empleados la suscripción de planes de pensiones.

17.2. Acciones y opciones de compra de acciones

La Sociedad aprobó en el año 2007 un sistema de retribución basado en la entrega de acciones o de opciones sobre acciones de la Sociedad para sus directivos y administradores. El plan de opciones sobre acciones fue inicialmente aprobado por el Consejo de Administración de la Sociedad el 26 de septiembre de 2007 y modificado por el Consejo de Administración de la Sociedad el 1 de agosto de 2014. Con fecha 18 de septiembre de 2014, la Junta General de accionistas aprobó el texto refundido del plan de opciones sobre acciones.

Durante el año 2016 se produjo el primer ejercicio de derechos sobre acciones por parte de cuatro (4) de los beneficiarios del plan de opciones sobre acciones. El total de acciones entregadas en ejercicio de los citados derechos sobre acciones fue de 126.212 acciones.

Durante el año 2017 se produjo el ejercicio de derechos sobre acciones por parte de uno (1) de los beneficiarios del plan de opciones sobre acciones. El total de acciones entregadas en ejercicio de los citados derechos sobre acciones fue de 5.500.

A la fecha de registro del presente documento, no existen opciones sobre acciones ofrecidas a los beneficiarios de dicho sistema de retribución, por haber finalizado el periodo para el ejercicio de los derechos por los directivos y administradores bajo dicho sistema.

17.2.1. Acciones de ORYZON titularidad de los directivos

El siguiente cuadro recoge el número de acciones ordinarias de la Sociedad titularidad de los directivos que no forman parte del Consejo de Administración de ORYZON.

Acciones directas	Acciones indirectas	% capital
54.510	-	0,15%

17.2.2. Acciones de ORYZON titularidad de los consejeros

El siguiente cuadro recoge el número de acciones ordinarias de la Sociedad controladas por los consejeros de la Sociedad que son titulares de acciones de ésta a la fecha de registro del documento:

Consejero	Acciones directas	Acciones indirectas	% capital ⁽¹⁾
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	3.742.530	-	10,96%
Dña. Tamara Maes	3.742.530	-	10,96%
D. José María Echarri Torres	1.026.928	-	3,01%
D. Ramón Adell Ramón	20.000	-	0,06%
Total	8.531.988	-	24,99%

⁽¹⁾ Los porcentajes han sido obtenidos de la página web de la CNMV (www.cnmv.es) y recalculados por la Sociedad de conformidad con los datos de la última ampliación de capital realizada por la Sociedad en abril de 2017.

17.3. Descripción de todo acuerdo de participación de los empleados en el capital del emisor

No existe ningún acuerdo de participación de los empleados en el capital de ORYZON.

18. ACCIONISTAS PRINCIPALES

18.1. En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, el nombre de cualquier persona que no pertenezca a los órganos de administración, de gestión o de supervisión que, directa o indirectamente, tenga un interés declarable, según el derecho nacional del emisor, en el capital o en los derechos de voto del emisor, así como la cuantía del interés de cada una de esas personas o, en caso de no haber tales personas, la correspondiente declaración negativa

Se indica a continuación la identidad de las personas o entidades que, no perteneciendo a los órganos de administración, de gestión o de supervisión, directa o indirectamente tienen un interés declarable en el capital o en los derechos de voto del Emisor:

Accionista	Acciones directas	Acciones indirectas	% capital
D. José María Ventura Ferrero (1)	-	2.004.723	5,87%
Total	-	2.004.723	5,87%

(1) A través de la sociedad ARRIENDOS VENFERCA, S.L., sociedad controlada indirectamente por D. José María Ventura Ferrero a través de VENAR FILLS, S.L. y EUROPE FOOD, S.L., que poseen una participación del 73,12% y 4,23% de ARRIENDOS VENFERCA, S.L., respectivamente.

18.2. Si los accionistas principales del emisor tienen distintos derechos de voto, o la correspondiente declaración negativa

Todas las acciones representativas del capital social de ORYZON son acciones ordinarias representadas mediante anotaciones en cuenta, de la misma clase y serie y otorgan a sus titulares los mismos derechos políticos y económicos. Cada acción da derecho a un voto, no existiendo acciones privilegiadas.

18.3. En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, declarar si el emisor es directa o indirectamente propiedad o está bajo control y quién lo ejerce, y describir el carácter de ese control y las medidas adoptadas para garantizar que no se abusa de ese control

No existe ninguna persona física o jurídica que ejerza, directa o indirectamente, control sobre la Sociedad.

18.4. Descripción de todo acuerdo, conocido del emisor, cuya aplicación pueda en una fecha ulterior dar lugar a un cambio en el control del emisor

La Sociedad no tiene conocimiento de la existencia de ningún acuerdo cuya aplicación pueda, en una fecha ulterior, dar lugar a un cambio en el control de ORYZON.

19. OPERACIONES DE PARTES VINCULADAS

Las condiciones de las transacciones con las partes vinculadas, según éstas se definen en la Orden EHA/3050/2004, de 15 de septiembre, de las que deben informar, según la citada Orden, las sociedades emisoras de valores admitidos a negociación en mercados secundarios oficiales, son equivalentes a las que se dan en transacciones hechas en condiciones de mercado.

A continuación se indican las transacciones realizadas con partes vinculadas por parte de ORYZON a 31 de diciembre de 2015, 2016 y 2017. A su vez, se hace constar que a fecha del presente documento no han tenido lugar nuevas operaciones con partes vinculadas.

19.1. Operaciones realizadas con los accionistas significativos

En el año 2013 y en el marco de un proceso de reorganización de la actividad del Emisor, se procedió a la segregación de las dos (2) actividades que venía desarrollando la Sociedad dentro de una única estructura, la terapia y la de diagnóstico, dando origen a una nueva sociedad denominada OGDSL.

Durante el año 2014 se procedió a la desinversión de OGDSL mediante la venta de un 75,01% de sus participaciones sociales y se reclasificó la participación restante (24,99%) a inversiones financieras disponibles para la venta. El valor de dichas participaciones fue revisado a valor razonable (valor correspondiente a la transacción más reciente relativa a la venta del 75,01%). Posteriormente, a 30 de junio de 2015, la participación fue deteriorada en su totalidad.

La venta del 75,01% de las participaciones de OGDSL se realizó al consorcio inversor ODSL BIOTECH. La desinversión no alcanzó la totalidad de OGDSL debido a la imposibilidad de dicho consorcio de obtener financiación para la adquisición del 100% de OGDSL.

Dicho consorcio estaba formado, entre otros, por INVEREADY CAPITAL COMPANY, S.L., sociedad con un porcentaje de participación en el citado consorcio del 43,98%, de la que D. José María Echarri Torres, miembro del Consejo de Administración de ORYZON y propietario del 3,01% de las acciones de la Sociedad, es Presidente y Consejero Delegado. El valor contable de la participación correspondiente al 100% de ORYZON en OGDSL ascendía a la cantidad de 526.139 euros, por lo que tras la venta del 75,01% por importe de 1.187.500 euros ORYZON obtuvo una plusvalía de 792.843 euros.

Del importe total de la operación, esto es 1.187.500 euros, 1.050.000 euros fueron pagados al contado, mientras que el pago del importe restante, 137.500 euros, fue aplazado mediante pagarés a veinticuatro (24) meses, con fecha de vencimiento mensual, que a 30 de junio de 2016 se habían cobrado en su totalidad. Todos los pagos de los pagarés devengados se han realizado a la fecha de vencimiento de cada uno de ellos. Del mismo modo, al realizarse la venta del 75,01% de OGDSL la Sociedad realizó en unidad de acto una ampliación del capital social de OGDSL por importe total de 150.000 euros, de los que 37.485 euros corresponden al 24,99% de la participación (aportado por ORYZON) y el restante importe fue aportado por parte de la adquirente del 75,01% (consorcio inversor ODSL BIOTECH). De esta manera la participación pasó a estar registrada contablemente por un valor de 168.967 euros en ORYZON.

El valor razonable de esta participación se estableció en función de la última transacción disponible, correspondiente al importe de la venta del 75,01%, generando un ajuste por cambio de valor en el patrimonio neto por importe de 169.991 euros (75% del incremento de valor) y un pasivo por impuesto diferido por importe de 56.664 euros (25% del incremento de valor). La participación del 24,99% de ORYZON en OGDSL se deterioró en el año 2015 en su totalidad como consecuencia de la disminución de la capacidad financiera de ésta y de su tesorería. Dicho deterioro supuso para ORYZON en el año 2015 una depreciación de 168.967 euros con imputación a la cuenta de pérdidas y ganancias, así como la cancelación del valor incorporado en ajustes de valor de 169.991 euros y la cancelación de pasivos por impuestos diferidos por importe de 56.664 euros.

A lo largo del primer semestre del año 2016, se procedió a la venta del 24,99% restante, por importe de 150.000 euros, habiéndose registrado este importe en la cuenta de pérdidas y ganancias en el epígrafe de resultados por enajenación de instrumentos financieros, por lo que a la presente fecha, ORYZON no ejerce ninguna influencia ni vinculación sobre la mencionada entidad, ni mantiene participación alguna en la misma.

Por otra parte en marzo de 2017, en el marco de la ampliación de capital llevada a cabo por la Sociedad en abril de 2017, se procedió a realizar un contrato de préstamo de acciones por parte de los accionistas D. Carlos Buesa (229.000 acciones) y NAJETI CAPITAL S.A. (4.100.000 acciones) a INVEREADY VENTURE FINANCE II SCR PYME, S.A. (entidad del Grupo Financiero INVEREADY del cual el accionista y miembro del Consejo de Administración D. José María Echarri Torres es el Presidente), como mecanismo instrumental que facilitaba la colocación de las acciones entre los inversores cualificados en los EEUU, por el que la Sociedad concedió sendas indemnidades a D. Carlos Manuel Buesa Arjol y a NAJETI CAPITAL, S.A., por un período de cuatro (4) años (hasta el 25 de julio de 2022) y con un límite máximo de 615.000 en ambos casos.

Asimismo, INVEREADY VENTURE FINANCE II SCR, PYME, S.A. suscribió un contrato de intermediación financiera con la Sociedad por el que percibió una comisión de 103.896 euros.

Adicionalmente, INVEREADY INNVIERTE BIOTECH II SCR, S.A. (entidad del Grupo Financiero INVEREADY del cual el accionista y miembro del Consejo de Administración D. José María Echarri Torres es el presidente), suscribió 200.000 nuevas acciones de la Sociedad, por importe de 640.000 euros, en el marco de la ampliación de capital de 2017 descrita en el apartado 10.1.1.1 de la Sección II presente documento.

Cabe destacar que dichas operaciones fueron informadas favorablemente por la Comisión de Auditoría y Cumplimiento y aprobadas por el Consejo de Administración con la correspondiente abstención de los consejeros afectados por dichas transacciones.

No obstante lo anterior, las condiciones de las transacciones que ha realizado la Sociedad con partes vinculadas, según éstas se definen en la Orden EHA/3050/2004, de 15 de septiembre, y de las que deben informar, según la citada Orden, las sociedades emisoras de valores admitidos a negociación en mercados secundarios oficiales, son equivalentes a las que se han dado en transacciones hechas en condiciones de mercado.

19.2. Operaciones realizadas por los miembros del Consejo de Administración que a su vez son la alta dirección de ORYZON

Las únicas operaciones realizadas por los miembros del Consejo de Administración que a su vez son la alta dirección de la Sociedad son el cobro de las retribuciones que se encuentran detalladas en el apartado 15.1.2 de la Sección II del presente documento.

Con las excepciones indicadas anteriormente, durante el período cubierto por la información financiera histórica del presente documento, ningún miembro del Consejo de Administración, ningún otro miembro de la alta dirección de la Sociedad, ninguno de sus familiares próximos (en el sentido indicado en la Orden EHA/3050/2004, de 15 de septiembre de 2004, relativa a la información sobre operaciones vinculadas), ni ninguna sociedad que controlen o en la que ejerzan una influencia significativa dichas personas, ha realizado transacciones no habituales o relevantes con la Sociedad, al margen de las retribuciones devengadas por los miembros del Consejo de Administración y por los altos directivos, de cuyo gasto se da cuenta en detalle en el apartado 15 de la Sección II del presente documento.

A su vez, a 31 de diciembre de 2015, 2016 y 2017 no existían anticipos ni créditos concedidos al personal de alta dirección o a los miembros del Consejo de Administración, ni había obligaciones asumidas por cuenta de ellos a título de garantía.

19.3. Operaciones realizadas entre personas, sociedades o entidades del grupo

Durante los ejercicios 2017, 2016 y 2015 se han realizado operaciones con las siguientes partes vinculadas:

Sociedad	2017	2016	2015
ORYZON CORP	-	Empresa del Grupo	Empresa del Grupo

El detalle de operaciones con partes vinculadas es el siguiente:

Operaciones vinculadas						
	2017		2016		2015	
	Ventas/ (compras)	Ingresos financieros	Ventas/ (compras)	Ingresos financieros	Ventas/ (compras)	Ingresos financieros
Empresas del Grupo	-	-	(101.105)	19.226	(362.059)	18.722
Empresas asociadas	-	-	-	-	-	-
Total	-	-	(101.105)	19.226	(362.059)	18.722

La política de precios seguida en la totalidad de transacciones realizadas obedece a la aplicación del valor normal de mercado, de acuerdo con el artículo 16 de la Ley del Impuesto sobre Sociedades.

El detalle de los saldos de balance con partes vinculadas se refleja en la siguiente tabla:

Saldos con partes vinculadas						
	31.12.2017		31.12.2016		31.12.2015	
	Activo	Pasivo	Activo	Pasivo	Activo	Pasivo
	S. deudor	S. acreedor	S. deudor	S. acreedor	S. deudor	S. acreedor
	Préstamo e int.	Compras y serv.	Préstamo e int.	Compras y serv.	Ventas y serv.	Deudas
Empresa del grupo	-	-	-	-	293.296	(65.613)
Empresa asociada	-	-	-	-	-	-
Total	-	-	-	-	293.296	(65.613)

A 31 de diciembre de 2015, los préstamos e intereses por importe de 293.296 euros se componían de un préstamo concedido por el Emisor a ORYZON CORP. por importe de 274.574 euros y 18.722 euros de intereses devengados. A 31 de diciembre de 2016, los intereses por préstamos concedidos por el Emisor a ORYZON CORP. ascendieron a 19.226 euros y no se mantenían saldos de préstamos con dicha entidad, al haberse acordado con fecha 20 de diciembre de 2016 la disolución y liquidación de ORYZON CORP., que quedó debidamente registrada con fecha 29 de diciembre de 2016 ante la *Secretary of State of the State of Delaware*, produciéndose la recuperación parcial del préstamo por importe de 251.775 euros. A 31 de diciembre de 2017 no había saldos con entidades vinculadas

20. INFORMACIÓN FINANCIERA RELATIVA AL ACTIVO Y EL PASIVO DEL EMISOR, POSICIÓN FINANCIERA Y PÉRDIDAS Y BENEFICIOS

20.1. Información financiera histórica

Bases de presentación y principios contables

La información financiera histórica incluida en este apartado hace referencia a los estados financieros para los ejercicios anuales terminados a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015, elaborados de conformidad con lo establecido en el PGC, que se incorporan por referencia al presente documento.

GRANT THORNTON, S.L.P. ha auditado los estados financieros que comprenden el balance y el estado de cambios en el patrimonio neto a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015, la cuenta de pérdidas y ganancias y el estado de flujos de efectivo de los ejercicios 2017, 2016 y 2015 y las notas a los estados financieros correspondientes a los ejercicios anuales terminados en dichas fechas, así como las cuentas de propósito especial elaboradas en el marco de la admisión a negociación de las acciones de la Sociedad en el mercado continuo en diciembre de 2015.

La información financiera de los ejercicios terminados el 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015 se presenta a efectos comparativos con cada una de las partidas del balance, de la cuenta de pérdidas y ganancias, del estado de flujos de efectivo y del estado de cambios en el patrimonio neto.

20.1.1. Balances

A continuación se detallan los balances a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015:

Balance de situación					
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015	Var. 16-17	Var. 15-16
Activo no corriente					
Inmovilizado intangible	22.457.756	18.810.398	15.188.231	19,4%	23,8%
Inmovilizado material	638.279	695.870	853.561	(8,3)%	(18,5)%
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a largo plazo	-	-	280.293	-	(100)%
Inversiones financieras a largo plazo	66.748	66.682	64.000	0,1%	4,2%
Activos por impuesto diferido	1.750.862	1.695.820	1.664.245	3,2%	1,9%
Total activo no corriente	24.913.645	21.268.770	18.050.330	17,1%	17,8%
Activo corriente					
Existencias	7.276	8.331	3.935	(12,7)%	111,7%
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	856.696	978.059	940.051	(12,4)%	4,0%
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a corto plazo	-	-	18.722	-	(100)%
Inversiones financieras a corto plazo	213.183	5.241.556	2.241.556	(95,9)%	133,8%
Periodificaciones a corto	102.604	219.320	9.197	(53,2)%	2.284,6%

plazo					
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	34.950.334	22.028.192	19.467.099	58,7%	13,2%
Total activo corriente	36.130.093	28.475.457	22.680.560	26,9%	25,6%
Total activo	61.043.737	49.744.228	40.730.890	22,7%	22,1%
Patrimonio neto					
Fondos propios					
Capital	1.708.070	1.423.391	1.138.713	20,0%	25,0%
Prima de emisión	47.760.319	29.825.590	30.110.268	60,1%	(0,9)%
Reservas	(4.009.184)	(2.288.463)	(2.765.905)	75,2%	(17,3)%
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(1.539.745)	(1.791.234)	(1.711.290)	(14,0)%	4,7%
Resultados de ejercicios anteriores	(9.542.866)	(4.094.609)	(3.102.706)	133,1%	32,0%
Resultado del ejercicio	(5.197.159)	(5.448.257)	(991.903)	(4,6)%	449,3%
Otros instrumentos de patrimonio neto	-	-	(76.964)	-	100%
Total fondos propios	29.179.435	17.626.418	22.600.213	65,5%	(22,0)%
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.252.585	5.102.360	4.992.734	2,9%	2,2%
Total patrimonio neto	34.432.020	22.728.779	27.592.947	51,5%	(17,6)%
Pasivo no corriente					
Provisiones a largo plazo	123.033	-	-	100%	-
Deudas a largo plazo					
Deudas con entidades de crédito	13.107.596	14.933.811	3.069.763	(12,2)%	386,5%
Otros pasivos financieros	2.933.984	2.789.310	3.107.008	5,2%	(10,2)%
Total deudas a largo plazo	16.041.579	17.723.121	6.176.771	(9,5)%	186,9%
Pasivos por impuesto diferido	1.750.862	1.695.820	1.664.245	3,2%	1,9%
Total pasivo no corriente	17.915.474	19.418.941	7.841.016	(7,7)%	147,7%
Pasivo corriente					
Deudas a corto plazo					
Deudas con entidades de crédito	6.385.271	4.250.423	1.403.060	50,2%	202,9%
Otros pasivos financieros	968.348	1.226.971	1.492.330	(21,1)%	(17,8)%
Total deudas a corto plazo	7.353.619	5.477.394	2.895.390	34,3%	89,2%
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar					
Proveedores	820.250	1.602.694	1.614.132	(48,8)%	3,5%
Otros acreedores	522.374	516.420	427.368	1,2%	20,8%
Total acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	1.342.624	2.119.114	2.041.499	(36,6)%	3,8%
Periodificaciones a corto plazo	-	-	360.038	-	(100)%
Total pasivo corriente	8.696.243	7.596.508	5.296.927	14,5%	43,4%
Total patrimonio neto y pasivo	61.043.737	49.744.228	40.730.890	22,7%	22,1%

20.1.1.1. Activo

La composición del activo de los balances del Emisor es el siguiente:

Balance de situación			
%	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Activo no corriente			
Inmovilizado intangible	36,8%	37,8%	37,3%
Inmovilizado material	1,0%	1,4%	2,1%
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a largo plazo	0,0%	0,0%	0,7%
Inversiones financieras a largo plazo	0,1%	0,1%	0,2%
Activos por impuesto diferido	2,9%	3,4%	4,1%
Total activo no corriente	40,8%	42,8%	44,3%
Activo corriente			
Existencias	0,0%	0,0%	0,0%
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar			
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	1,4%	2,0%	2,3%
Inversiones en empresas del grupo y asociadas a corto plazo	0,0%	0,0%	0,0%
Inversiones financieras a corto plazo	0,3%	10,5%	5,5%
Periodificaciones a corto plazo	0,2%	0,4%	0,0%
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	57,3%	44,3%	47,8%
Total activo corriente	59,2%	57,2%	55,7%
Total activo	100,0%	100,0%	100,0%

Inmovilizado intangible

El epígrafe inmovilizado intangible agrupa las partidas relativas a desarrollo, patentes, licencias, marcas y las aplicaciones informáticas:

Inmovilizado intangible			
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Epigenéticos Neurodegenerativos	16.356.118	13.869.429	11.013.668
Epigenéticos Oncológicos	-	657.400	1.314.801
Epigenéticos Nuevas Terapias	5.903.735	4.259.300	2.840.999
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	169.351	-	-
Total gastos de desarrollo	22.429.203	18.786.129	15.169.469
Aplicaciones informáticas	28.553	24.270	18.763
Total	22.457.756	18.810.398	15.188.231

Se trata del capítulo más importante del activo del balance, representando a 31 de diciembre de 2015, 2016 y 2017 el 37,3%, el 37,8% y el 36,8%, respectivamente. El valor de estos intangibles es fundamental dada su potencial capacidad generadora de ingresos y flujos positivos de caja.

Como se indica en el apartado 20.1.2.2 posterior, desde el ejercicio 2014, los gastos de investigación incurridos en el ejercicio se registran en la cuenta de pérdidas y ganancias, no activándose los que cumplen determinados requisitos establecidos en el PGC, adoptando para

ello un acercamiento a los criterios establecidos en las Normas Internacionales de Información Financiera.

No obstante, los gastos de desarrollo del ejercicio se activarán desde el momento en que se cumplan todas las condiciones siguientes:

- Existencias de un proyecto específico e individualizado que permita valorar de forma fiable el desembolso atribuible a la realización del proyecto;
- La asignación, imputación y distribución temporal de los costes de cada proyecto deben estar claramente establecidas;
- En todo momento deben existir motivos fundados de éxito técnico en la realización del proyecto, tanto para el caso en que la empresa tenga la intención de su explotación directa, como para el de la venta a un tercero del resultado del proyecto una vez concluido, si existe mercado;
- La rentabilidad económico-comercial del proyecto debe estar razonablemente asegurada;
- La financiación de los distintos proyectos debe estar razonablemente asegurada para completar la realización de los mismos. Además debe estar asegurada la disponibilidad de los adecuados recursos técnicos o de otro tipo para completar el proyecto y para utilizar o vender el activo intangible; y
- Debe existir una intención de completar el activo intangible en cuestión, para usarlo o venderlo.

Para ello, se aplican las métricas estándar que permiten evaluar los riesgos tecnológicos de las diferentes fases de desarrollo y establecer de forma razonable y fundada una previsión de éxito técnico y económico-comercial. Teniendo en cuenta el modelo de negocio de la Sociedad, las estimaciones se efectúan de forma separada para cada molécula.

Se consideran como gastos activables de desarrollo, valorados a coste de producción, todos los costes directamente atribuibles y que sean necesarios para crear, producir y preparar el activo para que pueda operar de la forma prevista incluyendo costes de personal afecto, costes de materiales consumibles y servicios utilizados directamente en los proyectos, amortizaciones del inmovilizado afecto y la parte de los costes indirectos que razonablemente afecten a las actividades del proyecto de desarrollo, siempre que respondan a una imputación racional de los mismos.

La fase de desarrollo se inicia una vez que la Sociedad ha definido unas pocas moléculas (usualmente entre una (1) y cinco (5)), que tienen los elementos necesarios para ser nominadas candidato preclínico, y en las que se inician los diversos trabajos de refinado u optimización final, así como los de evaluación toxicológica regulatoria que serán necesarios para alcanzar la autorización de las agencias regulatorias para el inicio de los estudios de Fase I.

Atendiendo al modelo de negocio de la Sociedad, se licencian a grandes corporaciones las familias de patentes de las moléculas experimentales en estadios clínicos tempranos

(normalmente en Fase I o Fase II) sin que a la fecha del presente documento se encuentre vigente ningún acuerdo de licencia suscrito.

A partir del momento en que se toma la decisión de licenciar, se inicia la amortización del proyecto de desarrollo a razón de un 20% anual.

Adicionalmente se aplican amortizaciones extraordinarias (deterioro) si se considera que la viabilidad del proyecto está comprometida, si se desestima la continuación del proyecto, o si el valor neto contable del proyecto supera su valor recuperable en cuanto a las expectativas de generación futura de ingresos.

A continuación se presenta un detalle del movimiento de los gastos de desarrollo:

Movimiento gasto de desarrollo			
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Coste			
Saldo inicial	34.116.412	29.842.350	26.911.133
Entradas	4.300.475	4.274.062	2.931.017
Salidas	-	-	-
Saldo final	38.416.887	34.116.412	29.842.350
Amortizaciones y deterioro			
Saldo inicial	(15.330.283)	(14.672.881)	(14.015.481)
Amortizaciones	(657.400)	(657.401)	(657.400)
Bajas por escisión	-	-	-
Deterioro	-	-	-
Saldo final	(15.987.683)	(15.330.283)	(14.672.881)
Valor neto contable	22.429.203	18.786.129	15.169.469

La línea de desarrollo de epigenéticos oncológicos, inició su amortización en el ejercicio 2013, habiendo acumulado un grado de deterioro sistemático a 31 de diciembre de 2017 equivalente al 100% del valor de adquisición o producción, siendo el valor neto contable a 31 de diciembre de 2017 de 0 euros. Las restantes líneas de desarrollo no han sido sometidas a deterioros sistemáticos, al tratarse de inmovilizaciones en curso y no han requerido ser sometidas a deterioros extraordinarios, ni a otros deterioros de valor.

Inmovilizado material

Como se indica en el apartado 8.1 de la Sección II del presente documento, el inmovilizado material recoge básicamente maquinaria, instalaciones, mobiliario y equipos de laboratorio para llevar a término los trabajos de desarrollo que van conformando el inmovilizado intangible. La Sociedad dispone de equipamientos materiales de alto nivel y tecnológicamente avanzados, que fueron incorporados durante los años 2009 y 2010, motivo por el cual no se han requerido inversiones significativas en este capítulo.

Inmovilizaciones materiales			
€	31.12.2017	31.12.1016	31.12.2015
Instalaciones técnicas y maquinaria	259.008	329.707	433.143
Otro inmovilizado	379.271	366.163	420.418
Total	638.279	695.870	853.561

Inversiones en empresas del grupo y asociadas a largo plazo

A 31 de diciembre de 2017 y 31 de diciembre de 2016, la Sociedad no tiene instrumentos de patrimonio de esta naturaleza.

A 31 de diciembre de 2015 las inversiones en empresas del grupo y asociadas ascendían a 280.293 euros, como consecuencia de la concesión por parte de la Sociedad de un crédito a favor de ORYZON CORP. por importe de 274.574 euros, con vencimiento a un (1) año y tipo de interés del 7% anual. Se encuentra registrado a largo plazo pues se preveía su renovación a su vencimiento.

Con fecha 20 de diciembre de 2016 ORYZON CORP. acordó su disolución y liquidación, quedando extinguido el crédito concedido por parte de la Sociedad, por lo que a 31 de marzo de 2018, la Sociedad no mantenía inversiones en empresas del grupo y asociadas.

Inversiones financieras a largo plazo

El epígrafe inversiones financieras a largo plazo agrupa las siguientes partidas:

Inversiones financieras			
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Activos a valor razonable con cambios en pérdidas y ganancias	41.000	41.000	41.000
Inversiones mantenidas hasta vencimiento	25.748	25.682	23.000
Total	66.748	66.682	64.000

Los epígrafes de activos a valor razonable con cambios en pérdidas y ganancias e inversiones mantenidas hasta su vencimiento, corresponden respectivamente a participaciones en la sociedad de garantía recíproca AVALIS y a fianzas depositadas por el arrendamiento del edificio en el que se encuentra el domicilio social, sito en Madrid, Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014 y los laboratorios, sitios en Cornellà de Llobregat, Calle Sant Ferran, 74.

Activos por impuesto diferido

Los activos por impuestos diferidos corresponden a bases imponibles activadas 100% a 31 de diciembre de 2017, 100% a 31 de diciembre de 2016 y 97% a 31 de diciembre de 2015. Históricamente, la Sociedad ha activado bases imponibles negativas y deducciones por actividades de I+D, limitadas al importe máximo equivalente de los pasivos por impuestos diferidos, siendo las variaciones de los ejercicios 2015, 2016 y 2017 de 19.712 euros, de 31.575 euros y de 55.042 euros, respectivamente, todas ellas motivadas por la variación de los pasivos por impuestos diferidos, en relación a la variación del epígrafe de balance relativo a subvenciones, dotaciones y legados.

Existencias

Las existencias corresponden a aprovisionamientos para el laboratorio, no siendo su valor significativo. No se registra deterioro alguno por pérdida de valor.

Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar

El detalle de deudores comerciales y otras cuentas a cobrar es el siguiente:

Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar

€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Cientes por ventas y prestaciones de servicios	-	-	-
Deudores varios	310.010	437.869	412.270
Otros créditos con las administraciones públicas	546.686	540.190	527.780
Total	856.696	978.059	940.051

La partida de clientes por ventas y prestación de servicios se compone de los saldos pendientes de cobro relativos a acuerdos de prestación de servicios por I+D. Su importe es a 31 de diciembre de 2015 y 2016 al facturarse el primer día de cada trimestre los ingresos correspondientes al mismo, que en su caso son periodificados, y haberse cobrado el importe de los mismos dentro del propio trimestre. En el año 2017 no se han producido nuevos reconocimientos de ventas o prestaciones de servicios que hayan dado origen a saldos en las cuentas de clientes.

A 31 de diciembre de 2015 se dotó una provisión por deterioro ante la eventualidad de un crédito incobrable de 59.574 euros, el cual fue revertido durante los primeros meses del ejercicio 2016 al recibirse el cobro total de la deuda dotada.

La partida de deudores varios incluye principalmente el importe de subvenciones devengadas pendientes de cobro, mientras que en otros créditos con las Administraciones Públicas se encuentran recogidos principalmente los importes correspondientes al Impuesto sobre el Valor Añadido pendiente de devolución.

Inversiones financieras a corto plazo, efectivo y otros activos líquidos equivalentes

El importe conjunto de las partidas de inversiones financieras a corto plazo y efectivo y otros activos líquidos equivalentes a 31 de diciembre de 2017, asciende a 35.163.517 euros.

El incremento de 7.893.769 euros entre el 31 de diciembre de 2017 y el 31 de diciembre de 2016 se corresponde principalmente con los fondos aportados en la ampliación de capital realizada por el Emisor, una vez atendidas las inversiones en I+D, los costes de estructura y el servicio de la deuda.

El incremento de 5.561.093 euros a 31 de diciembre de 2016 comparado con 31 de diciembre de 2015 se corresponde principalmente con los fondos procedentes de la ronda de financiación bancaria realizada en dicho ejercicio, una vez atendidas las inversiones en I+D, los costes de estructura y el servicio de la deuda.

20.1.1.2. Patrimonio neto y pasivo

Patrimonio neto

La composición de esta partida se detalla en el apartado 10.1 de la Sección II del presente documento.

Pasivos financieros

La composición de esta partida se detalla en el apartado 10.1 de la Sección II del presente documento.

Pasivos por impuesto diferido

La composición de esta partida se detalla en el siguiente cuadro:

Pasivos por impuestos diferidos			
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Por préstamos tipo cero y tipo interés blando	289.303	303.363	231.596
Por subvenciones de capital	1.461.559	1.392.457	1.432.649
Total pasivos por impuestos diferidos	1.750.862	1.695.820	1.664.245

Los pasivos por impuestos diferidos incluyen las diferencias temporarias que se identifican como aquellos importes que se prevén recuperables derivados de las diferencias entre los importes en libros de los activos y pasivos y su valor fiscal. Dichos importes se registran aplicando a la diferencia temporaria que corresponda el tipo de gravamen legalmente establecido. De la base de los importes a registrar directamente en el patrimonio neto bajo las rúbricas ajustes por cambio de valor y subvenciones, donaciones y legados recibidos, se detrae el importe correspondiente al tipo impositivo aplicable de estos epígrafes para registrarse como pasivos por impuestos diferidos.

Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar

La composición de esta partida se detalla en el siguiente cuadro:

Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar			
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Proveedores	820.250	1.602.694	1.614.132
Personal (remuneraciones pendientes de pago)	278.203	292.120	311.032
Otras deudas con las Administraciones Públicas	244.171	224.300	116.336
Total	1.342.624	2.119.114	2.041.499

Periodificaciones a corto plazo

A 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015 no se mantienen saldos correspondientes a ingresos anticipados.

20.1.2. Cuentas de pérdidas y ganancias

A continuación se detallan las cuentas de pérdidas y ganancias de los ejercicios 2017, 2016 y 2015:

Cuenta de pérdidas y ganancias					
€	2017	2016	2015	Var. FY16-17	Var. FY15-16
Importe neto de la cifra de negocios	16.764	735.312	4.253.586	(97,7)%	(82,7)%
Trabajos realizados por la empresa para su activo	4.300.475	4.274.062	2.931.017	0,6%	45,8%
Aprovisionamientos	(271.987)	(370.975)	(357.523)	(26,7)%	3,8%
Otros ingresos de explotación	14.264	10.827	32.007	31,7)%	(66,2)%

Gastos de personal	(2.949.277)	(2.481.768)	(1.962.043)	18,8%	26,5%
Otros gastos de explotación	(5.011.979)	(6.255.216)	(4.755.478)	(19,9)%	31,5%
Amortización del inmovilizado	(826.738)	(852.682)	(896.633)	(3,0)%	(4,9)%
Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero	403.830	366.466	491.225	10,2%	(25,4)%
Deterioro y resultado por enajenaciones inmov.	-	(3.748)	(24.271)	(100,0)%	(84,6)%
Otros resultados	407	50	55.179	714,9%	(99,9)%
Resultado de explotación	(4.324.240)	(4.577.673)	(232.933)	(5,5)%	1.865,2%
Ingresos Financieros	46.587	41.655	37.924	11,8%	9,8%
Gastos financieros	(816.494)	(936.883)	(652.517)	(12,8)%	43,6 %
Diferencias de cambio	(158.054)	50.952	61.543	(410,2)%	(17,2)%
Deterioro y resultado enaj. inst. financieros	-	(57.884)	(168.967)	(100,0)%	(65,7)%
Resultado financiero	(927.961)	(902.159)	(722.018)	2,9%	24,9%
Resultado antes de impuestos	(5.252.201)	(5.479.832)	(954.951)	(4,2)%	473,8%
Impuestos sobre beneficios	55.042	31.575	(36.952)	74,3%	(185,4)%
Resultado del ejercicio	(5.197.159)	(5.448.257)	(991.903)	(4,6)%	449,3%

20.1.2.1. Importe neto de la cifra de negocio

A finales del año 2008 la Sociedad realizó un reenfoque estratégico pasando de ser una compañía prestadora de servicios para terceros, con participación en distintos consorcios, a orientarse al desarrollo de productos propios. El abandono de la prestación de servicios fue progresivo, dado que había contratos en vigor y los primeros ingresos del nuevo modelo de negocio se obtuvieron a partir de abril de 2014 con la firma del Acuerdo de licencia con Roche.

Este Acuerdo implicó un primer pago a la firma del contrato de 17.000.000 de dólares de EEUU (12.347.500 euros), que fue reconocido como ingreso durante el primer semestre de 2014. En junio de 2015 se alcanzó un hito correspondiente a la finalización de la etapa de dosis múltiple ascendente (MDA) de su ensayo clínico de Fase I para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de ORY-1001, en pacientes con leucemia aguda refractarios o en recaída (LMA), mediante el establecimiento de una dosis recomendada de ORY-1001, que reportó un *milestone* no reembolsable que ascendía a 4.000.000 de dólares de EEUU (3.636.363,64 euros). Los ingresos reconocidos como importe neto de la cifra de negocios de los ejercicios 2015, 2016 y 2017 ascienden a 4.253.586, 735.312 y 16.764 euros respectivamente, y corresponden al devengo de los ingresos de licencia y de prestación de servicios de I+D del Acuerdo firmado con Roche.

A 31 de diciembre de 2017 y 2016, no se mantenían saldos correspondientes a ingresos anticipados y a 31 de diciembre de 2015 su importe ascendió a 360.038,27 euros.

El Acuerdo con Roche ha reportado ingresos acumulados a la Sociedad por importe de 17.957 miles de euros. Con fecha 19 de julio de 2017 Roche notificó la discontinuidad del desarrollo

clínico de ORY-1001 y como consecuencia de ello la Sociedad no recibirá nuevos cobros derivados de dicho Acuerdo de licencia.

El acuerdo de licencia fue discontinuado a lo largo del año 2017, con la consiguiente recuperación por ORYZON en el mes de enero de 2018 de los derechos de desarrollo y comercialización del producto licenciado.

20.1.2.2. Trabajos realizados por la empresa para su activo

Corresponden a los gastos activados en concepto de gastos de desarrollo. Los gastos activados por línea de investigación se desglosan en la siguiente tabla, destacando el peso correspondiente a epigenética en terapias neurodegenerativas.

Trabajos realizados por la empresa para su activo			
€	31.12.2017	31.12.2016	31.12.2015
Epigenéticos Neurodegenerativos	2.486.689	2.855.761	2.077.694
Epigenéticos Nuevas Terapias	1.644.435	1.418.301	853.323
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	169.351	-	-
Total	4.300.475	4.274.062	2.931.017

Se registran, en la cuenta de pérdidas y ganancias, los trabajos realizados por la propia Sociedad para su inmovilizado, correspondientes a los gastos de desarrollo incurridos en cada uno de los ejercicios cuando están específicamente individualizados por proyectos y su coste está claramente establecido para que pueda ser distribuido en el tiempo y, adicionalmente, generan expectativas fundadas del éxito técnico y de la rentabilidad económico-comercial.

La evolución de los ingresos relativos a trabajos realizados por la empresa para su activo durante el periodo descrito, viene establecida tanto por el número de proyectos de desarrollo con viabilidad estimada, como por el estadio o fase en el que se encuentran, estando ambos condicionantes siempre limitados globalmente por los recursos financieros de los que puede disponer la Sociedad. La Sociedad ha incrementado el gasto en desarrollo debido a la estrategia adoptada por la dirección y a la mayor capacidad financiera disponible derivada de rondas de financiación de capital y endeudamiento. Los trabajos realizados principalmente por la empresa para su activo, se han realizado en mayor medida, en el área de epigenética neurodegenerativa y han representado para los ejercicios 2015, 2016 y 2017 una inversión de 2.078, 2.856 y 2.487 miles de euros respectivamente.

20.1.2.3. Aprovisionamientos

Los aprovisionamientos hacen referencia principalmente a la compra de materiales de laboratorio (moléculas, reactivos, etc.). No guardan una correlación directa con las activaciones de los trabajos realizados para el inmovilizado, ya que cada línea de investigación es diferente y, por tanto, las necesidades de materiales de laboratorio también.

Aprovisionamientos			
€	2017	2016	2015
Compras nacionales	200.194	303.152	245.555
Adquisiciones intracomunitarias	37.442	49.673	61.646
Importaciones	33.296	22.546	45.317
Variación de existencias	1.055	(4.396)	5.005
Total aprovisionamientos	271.987	370.975	357.523

20.1.2.4. Otros ingresos de explotación

En el epígrafe otros ingresos de explotación se recogen:

- Los ingresos correspondientes a los gastos soportados por la Sociedad por cuenta de terceros y por servicios al personal. A 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015 estos ingresos ascendían a 2.783 euros, 9.570 euros y 21.183 euros, respectivamente; y
- Las subvenciones a la explotación recibidas, que a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015 ascendieron a 11.481 euros, 1.257 euros y 10.824 euros, respectivamente.

20.1.2.5. Gastos de personal

Durante 2014 el gasto de personal se incrementó como consecuencia de nuevas contrataciones tras la firma del Acuerdo con Roche, contrataciones que implicaron la incorporación de nuevos perfiles y reincorporaciones de personal que había cesado en su vinculación.

El incremento de los gastos de personal en el ejercicio 2017, con respecto al ejercicio 2016, ha venido determinada, en mayor medida, como consecuencia de la variación de aumento de personal medio del año 2017. El personal medio relativo a investigadores ha supuesto un incremento de un 23%. Los incrementos de personal han permitido adecuar los recursos necesarios para el desarrollo de proyectos en fase clínica y aumentar las estructuras operativas para incrementar el grado de cumplimiento y control interno de la Sociedad. Adicionalmente en el año 2017, en el epígrafe relativo a gastos de personal, se recoge una provisión por un importe de 123.034 euros, relativa a un ILP que ha sido aprobado por el Consejo de Administración y que se percibirá en 2020. El devengo y abono del ILP están condicionados en todo caso a objetivos corporativos, clínicos y financieros para el periodo 2017 – 2019 con impacto en los niveles de ingresos y en la valoración de la Sociedad. Los importes devengados por ILP contingentes en el año 2017 ascienden a 76.228 euros con respecto a D. Carlos Buesa y a 46.806 euros con respecto a Dña. Tamara Maes.

Los costes relativos a contribuciones sociales representan en los años 2017, 2016 y 2015 un 17%, un 14% y un 14% respectivamente, con respecto al total de sueldos y salarios.

El avance en los proyectos de I+D, así como su crecimiento en tamaño, la condición de sociedad cotizada de ORYZON y sus avances en gobierno corporativo y en materia de cumplimiento, han requerido un aumento de personal, que ha comportado un aumento de gasto en dicha partida.

Gastos de personal			
€	2017	2016	2015
Sueldos y salarios	2.528.083	2.178.168	1.737.033
Cargas sociales	421.193	303.601	225.010
Total gastos personal	2.949.277	2.481.768	1.962.043

20.1.2.6. Otros gastos de explotación

Es el epígrafe de gasto de mayor importe en todos los ejercicios del periodo temporal descrito. La siguiente tabla muestra un desglose de las principales partidas que componen este epígrafe:

Otros gastos de explotación			
€	2017	2016	2015
Servicios exteriores			
Servicios de profesionales independientes	1.302.224	1.678.853	1.420.202
Servicios de investigación y desarrollo	2.788.714	3.616.825	2.639.174
Arrendamientos	188.673	155.132	43.119
Otros servicios	706.806	792.898	588.495
Total servicios exteriores	4.986.417	6.243.708	4.690.990
Tributos	25.562	69.023	2.457
Pérdidas, deterioro y variación de provisiones por op. comerciales	-	(59.574)	59.574
Otros gastos de gestión corrientes	-	2.059	2.457
Total aprovisionamientos	5.011.979	6.255.216	4.755.478

Ejercicio 2017

A lo largo del 2017, la Sociedad ha realizado actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes por valor de 1.302 miles de euros (operativa bursátil por 344 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 482 miles de euros, así como retribuciones por pertenencia al Consejo de Administración por 457 miles de euros y al Comité Científico y otros por 19 miles de euros).

Las actividades relativas a los programas científicos de la Sociedad acometidas externamente, se recogen en el epígrafe servicios exteriores de I+D y patentes y corresponden principalmente a prestaciones de servicios realizadas mediante CRO's, tales como la subcontratación del desarrollo clínico de ORY-2001 correspondiente a la Fase I (estudio realizado en centros hospitalarios, costes de monitorización, y análisis farmacocinéticos), así como los trabajos previos y con motivo del inicio de los estudios de Fase II (nuevos modelos experimentales en otras indicaciones de interés, fabricación de lotes de medicación, estudios de toxicología crónica y preparación del diseño de los nuevos estudios y documentación regulatoria, contratación de CROs de monitorización y primeros contactos con investigadores implicados en el estudio). Por otro lado, se ha procedido a la finalización formal del estudio de ORY-1001 de Fase I ante las autoridades regulatorias al haberse completado el estudio y preparado el informe final correspondiente. Adicionalmente se han realizado actividades de desarrollo preclínico del candidato ORY-3001 (que incluyen los estudios toxicológicos y regulatorios) y finalmente, actividades de Discovery para los proyectos más tempranos en dianas adicionales.

El capítulo correspondiente a otros servicios, presenta una reducción de un 11% a 31 de diciembre de 2017 respecto al 31 de diciembre de 2016. Entre otros, este capítulo, recoge gastos de mantenimiento, reparación y conservación, y gastos de viaje y representación de las actividades ordinarias de la Sociedad, que no mantienen una linealización estándar, sino que por el contrario, está sujeto a intervenciones puntuales en diversos periodos temporales.

Ejercicio 2016

A lo largo del ejercicio 2016 la Sociedad ha intensificado significativamente su actividad. Se han realizado actividades de consultoría estratégica y de *investor relations* por importe de 535 miles de euros, actividades de representación y promoción de la Sociedad en EEUU por parte de ORYZON CORP. por 101 miles de euros, actividades relativas a operativa bursátil por 231 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 318 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de Administración por 371 miles de euros y al Comité Científico y otros por 122 miles de euros (de los cuales 34.204 euros corresponden a gastos del Comité Científico Asesor y 87.800 euros corresponden a gastos relativos a asesoramientos y consultorías estratégicas varias). La variación más significativa con respecto al ejercicio 2015 corresponde a estudios estratégicos de carácter corporativo que han sido requeridos por el Consejo de Administración.

Las actividades relativas a programas científicos de la Sociedad acometidas externamente se recogen en el epígrafe servicios exteriores de I+D y patentes y corresponden principalmente a prestaciones de servicios realizadas mediante CRO's y organismos de investigación, tales como la subcontratación de actividades de desarrollo preclínico de ORY-2001 (la fabricación de los fármacos a administrar y de los estudios de toxicología crónica necesaria para afrontar la Fase II clínica) y de ORY-3001 (síntesis GMP del compuesto, preclínica regulatoria y estudios de seguridad necesarios para afrontar la Fase I), las últimas actividades relacionadas con el seguimiento y cierre del ensayo clínico de ORY-1001 con pacientes de leucemia, y las actividades relacionadas con el Estudio Clínico de Fase I en personas sanas correspondientes al programa ORY-2001 (hospital, monitorización, laboratorios de análisis, etc.). Finalmente se han realizado también diversas actividades de Discovery para proyectos más tempranos o para la exploración preliminar de nuevas indicaciones

El capítulo correspondiente a otros servicios, muestra un incremento con respecto al ejercicio precedente, como consecuencia del esfuerzo de internacionalización y promoción realizado por la Sociedad en el mercado nacional y norteamericano, el cual ha requerido una mayor inversión en publicidad y un incremento de la presencia y desplazamientos a congresos y reuniones.

Ejercicio 2015

En el año 2015 el capítulo de servicios profesionales independientes se incrementó respecto al ejercicio 2014, puesto que durante los primeros ocho (8) meses del ejercicio 2014 la retribución a los miembros del Consejo de Administración fue de carácter gratuito y en los últimos cuatro (4) meses del año 2014 se devengaron un total de 94 miles de euros; la retribución a los miembros del Consejo de Administración en el año 2015 ha ascendido a 306 miles de euros. Adicionalmente en 2015 se incluyen servicios relativos a captación, negociación y asistencia de fondos financieros y actividades de representación y promoción de la Sociedad en EEUU por importe de 362 miles de euros, servicios que han sido prestados por ORYZON CORP.

Con respecto al capítulo de servicios de I+D, el incremento sustancial a 31 de diciembre de 2015 con respecto al mismo periodo de 2014 se debe principalmente a que se llevó a término una importante actividad de los programas científicos de la Sociedad mediante CRO's, la subcontratación del desarrollo preclínico de ORY-2001, la síntesis de compuestos de nuevas dianas y *backups* de ORY-1001 y ORY-2001, la realización de bioanálisis de muestras del estudio

clínico de ORY-1001 y diversos métodos analíticos de muestras, así como otros costes relativos a la monitorización del estudio clínico, trámites regulatorios de ORY-1001 y desarrollo hospitalario del ensayo clínico, que han venido a completar el incremento económico en servicios de desarrollo prestados por terceros.

En lo referente al epígrafe de arrendamientos, durante el primer semestre de 2015, la Sociedad formalizó un nuevo contrato de arrendamiento del edificio de laboratorios en el que se encontraba asimismo el domicilio social de la Sociedad, suponiendo un importante descenso en comparación al año precedente, como consecuencia del proceso de negociación. El nuevo contrato, en virtud del cual se reduce la renta que se venía satisfaciendo en una tercera parte, fue negociado por la Dirección Financiera y se formalizó por un periodo de diez (10) años, de los cuales los dos (2) primeros años son de obligado cumplimiento.

20.1.2.7. Amortización del inmovilizado

Las amortizaciones corresponden, principalmente, a inmovilizado intangible, sobre la que se aplica una amortización lineal a razón de un 20%. La Sociedad aplica deterioros cuando se considera que la viabilidad de algún proyecto está comprometida o si el valor neto contable del proyecto supera su valor recuperable en cuanto a expectativas de generación de ingresos. En 2013 esta partida se incrementó sustancialmente ya que el inmovilizado intangible relativo a la molécula ORY-1001 inició su amortización y se ha mantenido el ritmo de amortización hasta el 31 de diciembre de 2017, momento en que dicho intangible ha quedado totalmente amortizado con un valor neto contable de 0 euros. Consecuentemente la partida de amortizaciones se ha mantenido estable para los ejercicios económicos cerrados el 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015.

20.1.2.8. Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero y otras

Las subvenciones, donaciones y legados de capital no reintegrables, se contabilizan inicialmente como ingresos directamente imputados al patrimonio neto una vez deducido el importe correspondiente a pasivos por impuestos diferidos, reconociéndose en la cuenta de pérdidas y ganancias en proporción a la amortización o, en su caso, cuando se produzca una enajenación, corrección valorativa por deterioro o baja en el balance de los activos básicamente intangibles reconocidos en balance.

20.1.2.9. Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado

La Sociedad desestima cualquier proyecto que no forme parte de su negocio principal consistente en epigenética neurodegenerativa y oncológica. El deterioro y el resultado por enajenaciones del inmovilizado a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015 no ha sido relevante ascendiendo en su totalidad a 0 euros, 3.748 euros y 24.271 euros, respectivamente, del que mayormente corresponde al deterioro de derechos adquiridos mediante una licencia para la que se ha desestimado su viabilidad.

20.1.2.10. Ingresos financieros

Los ingresos financieros guardan correlación tanto con la posición de caja como con los tipos de interés ofertados en el mercado, sus importes no son relevantes y las posiciones de tesorería se mantienen en productos de baja rentabilidad pero que garantizan en su mayor medida el capital de las mismas.

20.1.2.11. Gastos financieros

Este epígrafe comprende tanto intereses efectivamente abonados a entidades financieras, como a intereses ligados a actualizaciones de subvenciones de capital relativas a ayudas reembolsables, intereses que no implican salidas de caja para la Sociedad.

A 31 de diciembre de 2017 los gastos financieros ascendieron a 816 miles de euros (120 miles de euros inferior al coste registrado a 31 de diciembre de 2016), correspondiendo a intereses efectivos satisfechos por importe de 447 miles de euros e intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionado por importe de 369 miles de euros.

A 31 de diciembre de 2016 los gastos financieros ascendieron a 936 miles de euros, correspondiendo a intereses efectivos satisfechos por importe de 612 miles de euros e intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionado por importe de 325 miles de euros.

A 31 de diciembre de 2015 los gastos financieros ascendieron a 653 miles de euros, correspondiendo a intereses efectivos satisfechos por importe de 204 miles de euros e intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionado por importe de 449 miles de euros.

A lo largo de los últimos años se ha producido una reducción de los tipos de interés de mercado.

El endeudamiento histórico a tipos de interés más elevados, ha sido sustituido por nuevo endeudamiento a tipos de interés reducido, como consecuencia de agregar a la tendencia de mercado una mayor capacidad de negociación por parte de la Sociedad, lo que ha permitido una mejora en los costes financieros cuando ponemos en relación el coste financiero con el endeudamiento.

Las amortizaciones de capital de préstamos históricos, sustituidas por nuevos endeudamientos a tipos más reducidos, han originado que la evolución de los costes financieros tenga una mejor evolución que la que se esperaría de una simple expectativa de variación proporcional con respecto al volumen de crecimiento del endeudamiento.

20.1.2.12. Diferencias de cambio

Las posiciones activas en divisas (dólares de EEUU), se mantienen con el objetivo de atender compromisos futuros de pago.

Las diferencias de cambio producidas durante los ejercicios 2017, 2016 y 2015 han ascendido a 158 miles de euros de pérdidas y a 51 y 62 miles de euros de beneficio, respectivamente como consecuencia de los cambio de cotización del dólar de EEUU sobre saldos bancarios y de proveedores en moneda extranjera.

Una variación de los tipos de cambio del +/- 3% sobre los saldos mantenidos en balance a 31 de diciembre de 2017, 2016 y 2015, implicaría una potencial variación con impacto positivo o negativo de 21 miles de euros, 51 miles de euros y 72 miles de euros, respectivamente.

20.1.2.13. *Deterioro y resultado por enajenación de instrumentos financieros*

En el año 2017 no se han producido deterioros ni resultados por enajenación de instrumentos financieros.

En el año 2016 se originaron resultados negativos por importe de 58 miles de euros como consecuencia de:

- Resultados negativos procedentes de desinversiones financieras por importe de 40 miles de euros, principalmente por la disolución y liquidación de ORYZON CORP., Sociedad en la que se tenía una inversión de 5.718 euros y un préstamo concedido con un saldo remanente de 282 miles de euros. En el momento de su liquidación ésta generó una pérdida de 40 miles de euros;
- Resultados negativos de enajenaciones y otros por 18 miles de euros, causa del efecto neto de: (i) resultados positivos de 150 miles de euros procedentes de la venta del 24,99% de la participación restante en OGDSL (en el año 2015 se había procedido al deterioro del valor de la participación de la Sociedad en OGDSL por 169 miles de euros); y (ii) resultados negativos de inversiones financieras de terceras empresas por importe de 168 miles de euros.

20.1.3. Estado de cambios en el patrimonio neto

A continuación se detallan los estados de cambios en el patrimonio neto de los ejercicios 2017, 2016 y 2015:

Estado total de cambios en el patrimonio neto

€	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 inicio 2015	235.907	14.479.772	(1.112.179)	(1.711.290)	(9.753.210)	6.650.504	-	169.991	4.933.597	13.893.092
Total ingresos y gastos reconocidos	-	-	-	-	-	(991.903)	(76.964)	(169.991)	59.137	(1.179.721)
Operaciones con acciones propias	902.806	15.630.496	(1.808.442)	-	-	-	-	-	-	14.724.860
Otras variaciones del patrimonio neto	-	-	154.716	-	6.650.504	(6.650.504)	-	-	-	154.716
Otros cambios en el patrimonio neto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saldo final 2015	1.138.713	30.110.268	(2.765.905)	(1.711.290)	(3.102.706)	(991.903)	(76.964)	-	4.992.734	27.592.947
Saldo ajustado, inicio 2016	1.138.713	30.110.268	(2.765.905)	(1.711.290)	(3.102.706)	(991.903)	(76.964)	-	4.992.734	27.592.947
Total ingresos y gastos reconocidos	-	-	-	-	-	(5.448.257)	76.964	-	109.627	(5.261.666)
Aumentos de capital	284.678	(284.678)	-	-	-	-	-	-	-	-
Operaciones con acciones propias	-	-	398.082	(79.944)	-	-	-	-	-	318.148
Otras variaciones del patrimonio neto	-	-	79.350	-	(991.903)	991.903	-	-	-	79.350
Saldo final 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 2017	1.423.391	29.825.590	(2.288.463)	(1.791.234)	(4.094.609)	(5.448.257)	-	-	5.102.360	22.728.779
Total ingresos y gastos reconocidos	-	-	-	-	-	(5.197.159)	-	-	150.225	(5.046.934)
Aumentos de capital	284.678	17.934.730	(1.732.121)	-	-	-	-	-	-	16.487.287

Operaciones con acciones propias		11.400	251.489	-	-	-	-	-	262.889	
Otras variaciones del patrimonio neto	-	-	-	(5.448.257)	5.448.257	-	-	-	-	
Saldo final 2017	1.708.070	47.760.319	(4.009.184)	(1.539.745)	(9.542.866)	(5.197.159)	-	-	5.252.585	34.432.020

El apartado 10.1 de la Sección II del presente documento incluye un resumen de la situación del patrimonio neto de la Sociedad.

20.1.4. Estado de flujos de efectivo

A continuación se detallan los estados de flujos de efectivo de los ejercicios 2017, 2016 y 2015:

Estado de Flujos de Efectivo			
€	2017	2016	2015
Flujos de efectivo de las actividades de explotación			
Resultado del ejercicio antes de impuestos	(5.252.201)	(5.479.832)	(954.951)
Ajustes del resultado			
Amortización del inmovilizado	826.738	852.682	896.633
Correcciones valorativas por deterioro	-	(59.574)	228.541
Imputación de subvenciones	(403.830)	(366.466)	(491.225)
Resultado por bajas y enajenaciones del inmovilizado	-	3.748	-
Resultado por bajas y enajenaciones de instrumentos financieros	-	57.884	24.271
Ingresos financieros	(46.587)	(41.655)	(37.924)
Gastos Financieros	816.494	936.883	652.517
Diferencias de cambio	-	-	(61.543)
Variación razonable en instrumentos financieros	-	-	-
Otros ingresos y gastos	11.880	(343.115)	23.263
Total ajustes del resultado	1.204.695	1.040.387	1.234.533
Cambios en el capital corriente			
Existencias	1.055	(4.396)	5.006
Deudores y otras cuentas a cobrar	301.736	40.288	(295.476)
Otros activos corrientes	116.716	(210.123)	2.785
Acreedores y otras cuentas a pagar	(653.456)	77.623	798.756
Otros activos y pasivos no corrientes	-	-	(55.778)
Total cambios en el capital corriente	(233.949)	(96.608)	455.293
Pagos de intereses	(473.026)	(512.903)	(652.517)
Cobros de intereses	46.586	41.655	80.745
Otros pagos /cobros	-	-	360.038
Total en otros flujos de efectivo de las actividades de explotación	(426.440)	(471.248)	(211.734)
Total flujos de efectivo de las actividades de explotación	(4.707.895)	(5.007.301)	523.141
Flujos de efectivo de las actividades de inversión			
Pagos por inversiones			
Empresas del grupo y asociadas	-	-	(274.575)
Inmovilizado intangible	(4.311.489)	(4.292.425)	(2.966.531)
Inmovilizado material	(105.015)	(28.485)	(87.650)
Otros activos financieros	(40.555)	(3.500.556)	-
Total pagos por inversiones	(4.457.059)	(7.821.466)	(3.328.756)
Cobros por desinversiones			
Empresas del grupo y asociadas	-	240.615	-
Otros activos financieros	5.100.000	479.667	3.440.230
Total cobros por desinversiones	5.100.000	720.282	3.440.230
Total flujos de efectivo de las actividades de inversión	642.941	(7.101.184)	111.474
Flujos de efectivo de las actividades de financiación			

Cobros y pagos por instrumentos de patrimonio

Emisión de instrumentos de patrimonio	18.219.408	(12.741)	14.724.860
Amortización de instrumentos de patrimonio	-	-	-
Adquisición de instrumentos de patrimonio	(3.084.400)	(1.891.444)	-
Enajenación de instrumentos de patrimonio	1.323.514	1.683.528	-
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	428.778	507.663	570.074
Total cobros y pagos por instrumentos de patrimonio	16.887.299	287.006	15.294.934

Cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero:**Emisión**

Deudas con entidades de crédito	5.351.901	15.750.000	1.750.000
Otras deudas	279.719	972.974	336.939
Total emisión	5.631.620	16.722.974	2.086.939

Devolución y amortización de:

Deudas con entidades de crédito	(5.531.823)	(1.351.948)	(1.356.960)
Deudas con empresas del grupo y asociadas	-	-	-
Otras deudas	-	(988.454)	(824.946)
Total devolución y amortización	(5.531.823)	(2.340.402)	(2.181.906)

Total cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero	99.797	14.382.572	(94.967)
---	---------------	-------------------	-----------------

Total flujos de efectivo de las actividades de financiación	16.987.096	14.669.578	15.199.967
--	-------------------	-------------------	-------------------

Efecto de las variaciones de los tipos de cambio			-
--	--	--	---

Aumento/Disminución neta del efectivo o equivalentes	12.922.142	2.561.093	15.834.582
---	-------------------	------------------	-------------------

Efectivo o equivalentes al comienzo del ejercicio	22.028.192	19.467.099	3.632.517
---	------------	------------	-----------

Efectivo o equivalentes al final del ejercicio	34.950.334	22.028.192	19.467.099
--	------------	------------	------------

Las variaciones más significativas en el Estado de Flujos de Efectivo producidas entre los ejercicios 2015 y 2017 se corresponden:

En cuanto al flujo de efectivo de las actividades de explotación, cabe destacar que disminuyó principalmente como consecuencia del menor resultado del ejercicio antes de impuestos al haberse producido un descenso de los ingresos generados por el Acuerdo con Roche. En el año 2015 el flujo fue positivo en 523.141 euros, siendo negativo en cuanto a (5.007.301) y (4.707.895) euros respectivamente para los ejercicios 2016 y 2017.

En cuanto al flujo de efectivo de las actividades de inversión, se produjo un aumento desde los 111.474 euros en 2015 hasta los 642.941 euros en 2017, motivado principalmente por la cancelación de las imposiciones a plazo de ciertos excedentes de efectivo que tenía la Sociedad y que importaron en el año 2017 cobros por desinversión de otros activos financieros de 5.100.000 euros, compensando los pagos por inversiones que ascendieron a 4.457.059 euros.

Respecto al flujo de efectivo de las actividades de financiación aumentó desde los 15.199.967 euros en 2015 hasta los 16.987.096 euros en 2017, motivado principalmente por las ampliaciones de capital y las rondas de financiación bancarias realizadas por la Sociedad.-

En el periodo comprendido entre el 31 de diciembre de 2017 y el 31 de diciembre de 2015, se ha producido un aumento neto del efectivo o equivalente desde 19.467.099 euros hasta 34.950.334 euros, lo que representa un aumento neto 15.483.235 euros una vez atendidas las aportaciones realizadas a actividades de I+D, la cobertura de los costes de estructura y el

servicio de la deuda, todo ello como consecuencia de las aportaciones de financiación procedentes de endeudamiento financiero y ampliación de recursos propios.

20.2. Información financiera pro forma

No aplicable.

20.3. Estados financieros

A la fecha de registro del presente documento ORYZON tiene carácter de empresa individual y no formula estados financieros consolidados. Asimismo, con respecto a los ejercicios económicos 2016 y 2015, en aplicación de los artículos 7.1.a y 7.1.c del Real Decreto 1159/2010, de 17 de septiembre, por el que se aprueban las Normas para la Formulación de Cuentas Anuales Consolidadas y se modifica el PGC y el Plan General de Contabilidad de Pequeñas y Medianas Empresas aprobado por Real Decreto 1515/2007, de 16 de noviembre, ORYZON se encontraba dispensada de la obligación de consolidar los estados financieros de ORYZON CORP. al no sobrepasar los límites establecidos a este respecto. Adicionalmente, cabe señalar que dicha sociedad fue liquidada en diciembre de 2016.

20.4. Auditoría de la información financiera histórica anual

20.4.1. Declaración de que se ha auditado la información financiera histórica.

GRANT THORNTON, S.L.P. ha auditado los estados financieros correspondientes a los ejercicios terminados el 31 de diciembre de 2015, 2016 y 2017. El informe de auditoría de estos ejercicios contiene una opinión favorable.

20.4.2. Indicación de cualquier otra información en el documento de registro que haya sido auditada por los auditores

No existe información diferente a la indicada en el apartado anterior que haya sido auditada por los auditores.

20.4.3. Cuando los datos financieros del documento de registro no se hayan extraído de los estados financieros auditados del emisor, éste debe declarar la fuente de los datos y declarar que los datos no han sido auditados

La totalidad de los datos e información contenida en el presente documento correspondientes a los ejercicios cerrados a 31 de diciembre de 2015, 2016 y 2017 han sido extraídos de los estados financieros auditados por GRANT THORNTON, S.L.P.

20.5. Edad de la información financiera más reciente

El período de información financiera más reciente auditada incluida en el presente documento corresponde al 31 de diciembre de 2017.

20.6. Información intermedia y demás información financiera

A continuación se incluye el balance y cuenta de pérdidas y ganancias de la Sociedad, no auditados, correspondiente al primer trimestre de 2018, que se incorporan por referencia al

presente documento y que pueden ser consultados en la página web de la CNMV (www.cnmv.es) y en la página web corporativa de la Sociedad (www.oryzon.com).

Balance

Balance			
€	31.03.2018	31.12.2017	Var. %
Activo no corriente			
Inmovilizado intangible	24.234.680	22.457.756	7,9%
Inmovilizado material	657.262	638.279	3,0
Inversiones financieras a largo plazo	66.742	66.748	(0,0)%
Activos por impuesto diferido	1.709.455	1.750.862	(2,4)%
Total activo no corriente	26.668.139	24.913.645	7,0%
Activo corriente			
Existencias	10.436	7.276	43,4%
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	1.125.142	856.696	31,3%
Inversiones financieras a corto plazo	182.046	213.183	(14,6)%
Periodificaciones a corto plazo	316.480	102.604	208,4%
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	30.718.596	34.950.334	(12,1)%
Total activo corriente	32.352.699	36.130.093	(10,5)%
Total activo	59.020.838	61.043.737	(3,3)%
Patrimonio neto			
Fondos propios			
Capital	1.708.070	1.708.070	-
Prima de emisión	47.760.319	47.760.319	-
Reservas	(4.009.184)	(4.009.184)	-
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(1.539.745)	(1.539.745)	-
Resultados de ejercicios anteriores	(14.740.025)	(9.542.866)	54,5%
Resultado del ejercicio	(1.024.241)	(5.179.159)	(80,2)%
Otros instrumentos de patrimonio neto	-	-	-
Total fondos propios	28.155.194	29.179.435	(3,5)%
Ajustes por cambios de valor	-	-	-
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.128.366	5.252.585	(2,4)%
Total patrimonio neto	33.283.560	34.432.020	(3,3)%
Pasivo no corriente			
Provisiones a largo plazo	142.553	123.033	15,9%
Deudas a largo plazo			
Deudas con entidades de crédito	11.232.036	13.107.596	(14,3)%
Otros pasivos financieros	2.647.505	2.933.984	(9,8)%
Total deudas a largo plazo	13.879.542	16.041.579	(13,5)%
Deudas con empresas del grupo y asociadas a largo plazo	-	-	-
Pasivos por impuesto diferido	1.709.455	1.750.862	(2,5)%
Total pasivo no corriente	15.731.550	17.915.474	(12,2)%
Pasivo corriente			
Provisiones a corto plazo	-	-	-
Deudas a corto plazo			
Deudas con entidades de crédito	6.859.936	6.385.271	7,4%
Otros pasivos financieros	1.016.915	968.348	5,0%
Total deudas a corto plazo	7.876.851	7.353.619	7,1%
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar			
Proveedores	1.650.419	820.250	101,2%
Otros acreedores	478.458	522.374	(8,4)%

Total acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	2.128.878	1.342.624	58,6%
Periodificaciones a corto plazo		-	
Total pasivo corriente	10.005.728	8.696.243	15,1%
Total patrimonio neto y pasivo	59.020.838	61.043.737	(3,3)%

En el balance de la Sociedad a 31 de marzo de 2018, se recoge un aumento en el activo no corriente por importe de 1.754 miles de euros principalmente relativos a la capitalización de gastos de desarrollo y a deterioros sistemáticos de otros intangibles. Asimismo, dentro del activo circulante, se produce una reducción de efectivo y de otros activos líquidos y equivalentes por valor de 4.232 miles de euros que ha sido principalmente destinados a satisfacer gastos de investigación y desarrollo, costes de estructura y el servicio de la deuda.

Por otro lado, la partida de proveedores ha aumentado hasta 1.650.419 euros a 31 de marzo de 2018 (820.250 euros a 31 de diciembre de 2017) como consecuencia del incremento de la actividad de servicios, que han sido devengados pero aún no pagados.

La Sociedad ha continuado atendiendo con normalidad el servicio de la deuda y se han producido reclasificaciones según los calendarios de amortización de los préstamos, reduciéndose las deudas con entidades de crédito a largo plazo a 11.232.036 euros a 31 de marzo de 2018 (13.107.596 euros a 31 de diciembre de 2017), sin que se viese modificada significativamente la partida de deudas con entidades de crédito a corto plazo por valor de 6.859.936 euros a 31 de marzo de 2018 (6.385.271 euros a 31 de diciembre de 2017), al haberse desembolsado con regularidad los vencimientos del corto plazo.

Por otro lado, el resultado negativo (1.024 miles de euros) y las variaciones de las subvenciones de capital (124 miles de euros) obtenidos en los primeros tres (3) meses del año 2018, ha provocado un descenso del patrimonio neto por importe de 1.148 miles de euros con respecto a 31 de diciembre de 2017, como consecuencia de los costes de estructura, costes financieros y gastos de investigación que no han sido capitalizados como activos intangibles.

Cuenta de pérdidas y ganancias del periodo de tres (3) meses terminado el 31 de marzo de 2018

Cuenta de pérdidas y ganancias a 31.03.2018			
€	2018 (3m)	2017 (3m)	Var %
Importe neto de la cifra de negocios	-	16.764	(100,0)%
Trabajos realizados por la empresa para su activo	1.778.620	1.189.636	49,5%
Aprovisionamientos	(48.296)	(77.984)	(38,1)%
Otros ingresos de explotación	456	-	100,0%
Gastos de personal	(784.005)	(776.553)	1,0%
Otros gastos de explotación	(1.747.808)	(1.305.496)	33,9%
Amortización del inmovilizado	(34.463)	(207.706)	(83,4)%
Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero	216.139	222.237	(2,7)%
Otros resultados	366	254	44,1%
Resultado de explotación	(618.993)	(938.848)	(34,1)%
Ingresos Financieros	1.522	5.304	(71,3)%
Gastos financieros ⁽¹⁾	(350.054)	(347.780)	0,7%
Diferencias de cambio	(15.311)	(31.109)	(50,8)%
Resultado financiero	(363.843)	(373.586)	(2,6)%
Resultado antes de impuestos	(982.836)	(1.312.434)	(25,1)%
Impuestos sobre beneficios	(41.406)	23.944	(272,9)%

Resultado del ejercicio	(1.024.242)	(1.288.490)	(20,5)%
--------------------------------	--------------------	--------------------	----------------

⁽¹⁾ La partida recoge, además de los intereses nominales correspondientes a los préstamos que devengan un tipo de interés de mercado, la contabilización del gasto por intereses devengados en cada ejercicio de los préstamos a tipo de interés cero o a un tipo de interés inferior al de mercado, por la variación anual producida en el valor razonable de dichos préstamos, importe de gastos reconocidos en dicho epígrafe, que tienen un efecto neutro en la cuenta de pérdidas y ganancias, como consecuencia del reconocimiento del ingreso por imputación de subvenciones en virtud de ayudas o subvenciones otorgadas.

Durante el primer trimestre del año 2018 la Sociedad ha continuado su actividad I+D, lo que ha permitido avanzar significativamente en su portfolio, posicionándose con dos (2) ensayos clínicos en Fase IIa con ORY-2001, uno para la EA (ETHERAL), y el otro para Esclerosis Múltiple (SATEEN). Adicionalmente, la Sociedad ha trabajado intensamente en ultimar los preparativos de los ensayos clínicos de Fase IIa con ORY-1001 en LMA y en SCLC, después de recuperar todos los derechos de la molécula sin coste alguno a finales del pasado mes de enero.

Como consecuencia de esta actividad se han intensificado los costes de colaboraciones externas, que se reflejan en el apartado de “otros gastos de explotación” y que han alcanzado el 1.747.808 euros (1.305.496 euros en el primer trimestre de 2017).

20.7. Política de dividendos

20.7.1. Importe de los dividendos por acción en cada ejercicio para el período cubierto por la información financiera histórica, ajustada si ha cambiado el número de acciones del emisor, para que así sea comparable

La Sociedad no ha distribuido dividendos desde su constitución.

Con independencia de las limitaciones legales para la distribución de dividendos establecidas en la Ley de Sociedades de Capital, no existe limitación alguna respecto al reparto de dividendos al haberse amortizado en su totalidad el préstamo concedido durante el ejercicio 2008 por el Institut Català de Finances (ICF), el préstamo concedido durante el ejercicio 2010 por la EMPRESA NACIONAL DE INNOVACIÓN S.A. (ENISA) y al haberse superado el 50% de la amortización del capital concedido durante el ejercicio 2009 por el Institut Català de Finances (ICF).

En este sentido, no se descarta distribuir dividendos en el futuro como consecuencia de excesos de generación de efectivo, una vez se hayan cumplido los requerimientos previos derivados de acuerdos privados y/o requerimientos establecidos en la Ley de Sociedades de Capital.

20.8. Procedimientos judiciales y de arbitraje

A la fecha de registro del presente documento no existen litigios relevantes que puedan tener un efecto adverso significativo sobre la Sociedad.

20.9. Cambios significativos en la posición financiera o comercial del emisor

No se han producido cambios significativos con respecto a la posición financiera a 31 de diciembre de 2017.

21. INFORMACIÓN ADICIONAL

21.1. Capital social

21.1.1. Importe del capital emitido, y para cada clase de capital social

El 10 de marzo de 2017 el Consejo de Administración, en ejercicio de la delegación conferida por la Junta General de accionistas de 29 de junio de 2016 acordó aumentar el capital social, con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe nominal máximo de 284.678,25 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de un máximo de 5.693.565 acciones ordinarias, de 0,05 euros de valor nominal, a un tipo mínimo de emisión de 3,06 euros, habiéndose suscrito tras un procedimiento de colocación privada 5.693.565 acciones a un tipo de emisión de 3,20 euros. En consecuencia, el capital quedó ampliado en 18.217.408 euros, de los que 284.678,25 euros corresponden a capital social y 17.934.729,75 euros a prima de emisión mediante la emisión de 5.693.565 acciones ordinarias de 0,05 euros de valor nominal, en virtud de la escritura pública otorgada ante el Notario de Barcelona, D. Francisco Armas Omedes el 4 de abril de 2017, con el número 894 de protocolo, inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona en esa misma fecha, Tomo 45.267, Folio 74, Hoja B-221174.

En consecuencia, a la fecha del presente documento el importe nominal del capital social emitido es de 1.708.069,55 euros dividido en 34.161.391 acciones, de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas de la misma clase y serie, íntegramente suscritas y desembolsadas y representadas mediante anotaciones en cuenta.

21.1.1.1. Número de acciones autorizadas

Por otra parte, la Junta General de accionistas, en su reunión celebrada con fecha 4 de abril de 2018, aprobó delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad la facultad de aumentar, en una o varias veces, el capital social de la Sociedad en un importe máximo de hasta el 50% del capital suscrito y desembolsado a la fecha de dicha autorización, así como la facultad para excluir, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente en los términos del artículo 506 de la Ley de Sociedades de Capital. A la fecha de registro del presente documento no se ha hecho uso de la referida delegación.

21.1.1.2. Número de acciones emitidas e íntegramente desembolsadas y las emitidas pero no desembolsadas íntegramente

No existen dividendos pasivos, por encontrarse el capital social de ORYZON totalmente suscrito y desembolsado.

21.1.1.3. Valor nominal por acción, o que las acciones no tienen ningún valor nominal

Todas las acciones en que se divide el capital social de ORYZON tienen un valor nominal de 0,05 euros cada una.

21.1.1.4. Una conciliación del número de acciones en circulación al principio y al final del año. Si se paga más del 10% del capital con activos distintos del efectivo dentro del período cubierto por la información financiera histórica debe declararse este hecho

El número de acciones en circulación a 31 de diciembre de 2017 era de 34.161.391, cifra que se corresponde con el número de acciones en circulación a la fecha de registro del presente documento.

21.1.2. Si hay acciones que no representan capital, se declarará el número y las principales características de esas acciones

No existen acciones que no sean representativas del capital social.

21.1.3. Número, valor contable y valor nominal de las acciones del emisor en poder o en nombre del propio emisor o de sus filiales

A la fecha del presente documento, la Sociedad posee 668.578 acciones propias representativas del 1,95% del capital social actual de ORYZON.

21.1.4. Importe de todo valor convertible, valor canjeable o valor con warrants, indicando las condiciones y los procedimientos que rigen su conversión, canje o suscripción

La ADDF es una fundación norteamericana de lucha contra la EA que tiene entre sus objetivos financiar programas de investigación de fármacos en centros académicos y compañías de biotecnología.

Diversos experimentos correspondientes al programa ORY-2001 para el tratamiento de la EA, han sido financiados por la ADDF como se indica en el apartado 10.1.2 del presente documento.

En virtud del Primer Préstamo ADDF y del Segundo Préstamo ADDF, la ADDF tenía derecho a adquirir acciones de la Sociedad bajo determinadas condiciones. En cuanto a las condiciones de ejercicio del derecho de adquisición de acciones por la ADDF, ésta tiene derecho a solicitar la adquisición de acciones una vez transcurrido un plazo de cinco (5) años a contar desde la fecha de desembolso de cada uno de los tramos del Primer Préstamo ADDF y desde el desembolso del Segundo Préstamo ADDF, a un precio de ejercicio de 2,43 euros respecto al primero de éstos y de 2,54 euros por acción en caso de ejercicio del derecho de adquisición de acciones bajo el segundo, con respecto a los importes efectivamente desembolsados.

En este sentido, cabe señalar que la ADDF ha ejercitado todos sus derechos de adquisición de acciones con fecha 26 de abril de 2016 y con fecha 26 de septiembre de 2016, habiendo adquirido 4.423 acciones y 175.071 acciones, respectivamente, representativas en su conjunto del 0,63% del capital social de la Sociedad, no quedando ningún derecho por ejercer en relación a dichos préstamos.

Durante el año 2017, la ADDF aprobó un ayuda de 300.000 dólares de EEUU para apoyar el proyecto de ORYZON denominado "*Desarrollo clínico de un marcador complementario para uso con el inhibidor dual LSD1/MAOB ORY-2001*", y recibió de acuerdo a los términos del acuerdo 82.029 acciones ordinarias de ORYZON a un precio de 3,41 euros por acción, alcanzando una participación en el capital social de la Sociedad de un 0,86%. A fecha de

registro del presente documento no existen derechos sobre valores convertibles por parte de la ADDF.

21.1.5. Información y condiciones de cualquier derecho de adquisición y/o obligaciones con respecto al capital autorizado pero no emitido o sobre un compromiso de aumentar el capital

La Sociedad no ha emitido (ni ha adoptado acuerdos a tal efecto) derechos de adquisición y/u obligaciones con respecto al capital autorizado ni existe compromiso alguno para aumentar el capital social de la Sociedad.

21.1.6. Información sobre cualquier capital de cualquier miembro del grupo que esté bajo opción o que se haya acordado condicional o incondicionalmente someter a opción y detalles de esas opciones, incluidas las personas a las que se dirigen esas opciones

A la fecha de registro del presente documento, no existe ningún acuerdo de opción sobre el capital de la Sociedad, salvo por lo indicado en el apartado 22.2 de la Sección II del presente documento.

21.1.7. Evolución del capital social, resaltando la información sobre cualquier cambio durante el período cubierto por la información financiera histórica

A continuación se indican las últimas variaciones registradas tanto en el capital social como en el valor nominal de la acción de ORYZON durante el periodo cubierto por la información financiera histórica:

- La Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad, en su reunión celebrada en primera convocatoria con fecha 30 de junio de 2015, acordó el aumento del capital social de la Sociedad, mediante la elevación del valor nominal de las acciones en circulación, de 0,01 euros a 0,04 euros, con cargo a la cuenta de prima de emisión de acciones, por un importe de 707.722,38 euros, siendo el capital resultante después de dicha ampliación de 943.629,84 euros.
- La Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad, en su reunión celebrada en primera convocatoria con fecha 30 de junio de 2015, acordó el aumento del capital social de la Sociedad, mediante aportaciones dinerarias y exclusión del derecho de suscripción preferente por un importe nominal de 300.000 euros mediante la emisión y puesta en circulación de un máximo de 7.500.000 nuevas acciones ordinarias de 0,04 euros de valor nominal cada una y una prima de emisión mínima de 2,61 euros por acción, efectuando a su vez una delegación en el Consejo de Administración en virtud de lo dispuesto en el artículo 297.1.a) de la Ley de Sociedades de Capital.

En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad, en su reunión celebrada el 19 de julio de 2015, a través del procedimiento por escrito y sin sesión, al amparo de la delegación efectuada por la Junta General Ordinaria referida en el apartado anterior, acordó que tras la finalización del periodo de suscripción y colocación de la ampliación llevado a cabo por la Sociedad y tras la fijación del precio total por acción en 3,39 euros, el capital social quedaba aumentado en un importe nominal de 156.342,2 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de

3.908.555 acciones ordinarias de 0,04 euros de valor nominal cada una, siendo éstas de la misma clase y serie que las acciones de la Sociedad en circulación, representadas mediante anotaciones en cuenta.

- El Consejo de Administración de la Sociedad, en su reunión celebrada el día 7 de agosto de 2015 adoptó, al amparo de la delegación efectuada por la Junta General Extraordinaria de accionistas de fecha 6 de junio de 2011, el acuerdo de ampliar el capital social de la Sociedad mediante la emisión de un máximo de 1.964.236 nuevas acciones de 0,04 euros de valor nominal cada una, a un precio total por acción de 3,39 euros. Dicho aumento de capital se ejecutó en fecha 13 de octubre de 2015, en la cantidad de 38.741, mediante la emisión de 968.525 nuevas acciones.
- La Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad, en su reunión celebrada en primera convocatoria con fecha 29 de junio de 2016, acordó aumentar el capital mediante la elevación del valor nominal de las acciones en circulación, de 0,04 euros a 0,05 euros, con cargo a la cuenta de prima de emisión de acciones, por un importe de 284.678,26 euros, siendo el capital resultante después de dicha ampliación de 1.423.391,3 euros.
- La Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad, en su reunión celebrada en primera convocatoria con fecha 29 de junio de 2016, acordó delegar en el Consejo de Administración la facultad de aumentar el capital social hasta la mitad del capital social, mediante aportaciones dinerarias y exclusión del derecho de suscripción preferente durante un plazo máximo de cinco (5) años, si bien esta facultad estaba limitada a ampliaciones de capital con exclusión del derecho de suscripción preferente realizadas al amparo de dicha autorización hasta la cantidad máxima correspondiente, en conjunto, al 20% del capital social de la Sociedad en ese momento, en virtud de lo dispuesto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad, en su reunión celebrada el 10 de marzo de 2017, al amparo de la delegación efectuada por la Junta General Ordinaria referida en el apartado anterior, acordó aumentar el capital social, con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe nominal máximo de 284.678,25 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de un máximo de 5.693.565 acciones ordinarias, de 0,05 euros de valor nominal, a un tipo mínimo de emisión de 3,06 euros. Tras la finalización del periodo de suscripción y colocación de la ampliación llevado a cabo por la Sociedad y tras la fijación del precio total por acción en 3,20 euros, el capital social quedaba aumentado en un importe nominal de 284.678,25 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de 5.693.565 acciones ordinarias de 0,05 euros de valor nominal cada una, siendo éstas de la misma clase y serie que las acciones de la Sociedad en circulación, representadas mediante anotaciones en cuenta.

Se incluye a continuación una tabla en la que se indican las principales características de los aumentos mediante la emisión de nuevas acciones:

	Aumento de capital julio 2015	Aumento de capital octubre 2015	Aumento de capital marzo - abril 2017
Contravalor aumento	Aportaciones dinerarias	Aportaciones dinerarias	Aportaciones dinerarias
Capital social antes de la ampliación	943.629,84 €	1.099.972,04 €	1.423.391,30 €
Número de acciones antes de la ampliación	23.590.746	27.499.301	28.467.826
Precio nominal por acción	0,04 €	0,04 €	0,05
Prima de emisión por acción	3,35	3,35 €	3,15 €
Precio total por acción	3,39 €	3,39 €	3,20 €
Número de acciones nuevas emitidas	3.908.555	968.525	5.693.565
Importe nominal del aumento	156.342,2	38.741	284.678,25
Prima de emisión	13.093.659,25	3.244.558,75	17.934.729,75
Importe total del aumento	13.250.001,45 €	3.283.299,75	18.217.408
Capital social después del aumento	1.099.972,04€	1.138.713,04	1.708.069,55
Número de acciones después del aumento	27.499.301	28.467.826	34.161.391

Se incluye a continuación un cuadro que resume la evolución del capital social de la Sociedad desde el 1 de enero de 2015 hasta la fecha de registro del presente documento.

FECHA	EVENTO	VARIACIÓN POR AUMENTO DE CAPITAL SOCIAL (€)	Nº ACCIONES RESULTANTE	NOMINAL UNITARIO RESULTANTE (€)	CAPITAL SOCIAL RESULTANTE (€)
01/01/2015	Capital previo a ampliaciones		23.590.746	0,01	235.907,46
30/06/2015	Aumento de capital de	707.722,38	23.590.746	0,04	943.629,84
24/07/2015	Aumento de capital de	156.342,20	27.499.301	0,04	1.099.972,04
13/10/2015	Aumento de	38.741	28.467.826	0,04	1.138.713,04

capital						
29/06/2016	Aumento de capital	de	284.678,26	28.467.826	0,05	1.423.391,3
04/04/2017	Aumento de capital	de	284.678,25	34.161.391	0,05	1.708.069,55

21.2. Estatutos y escritura de constitución

21.2.1. Descripción del objeto social y fines del emisor y dónde pueden encontrarse en los estatutos y escritura de constitución

El artículo 2 de los Estatutos Sociales establece lo siguiente:

“Artículo 2.- Constituye el objeto de la Sociedad:

- a) *El descubrimiento, desarrollo y aplicación de biomarcadores y herramientas genómicas, moleculares y genéticas para la obtención de productos de medicina personalizada o la obtención de organismos modificados de interés farmacéutico, industrial o agronómico.*
- b) *La realización de análisis clínicos en los campos del diagnóstico y pronóstico en humanos o en otros organismos de interés sanitario o industrial.*
- c) *La prestación de servicios de investigación científica diversos, tales como farmacológicos, químicos, biológicos, industriales, alimenticios etc. de interés en seres humanos, animales y organismos o sistemas modelo.*
- d) *El desarrollo de moléculas químicas, péptidos, proteínas o anticuerpos con aplicaciones terapéuticas en humanos y otros organismos y la investigación clínica de nuevas terapias en humanos.*
- e) *El estudio investigación, desarrollo descubrimiento de nuevos fármacos, prestación de servicios de consultoría y de asesoramiento científico técnico o empresarial en el ámbito de la biotecnología, farmacia y medicina.*
- f) *La fabricación en general de herramientas de software para el uso diagnóstico, de productos sanitarios de diagnóstico in vitro y de productos terapéuticos de salud humana.*

Las actividades enumeradas podrán ser desarrolladas por la Sociedad, total o parcialmente, de modo indirecto, mediante titularidad de acciones o participaciones en sociedades con objeto idéntico o análogo.

El CNAE que corresponde a las actividades del objeto social es el 7211 -Investigación y desarrollo experimental en biotecnología.

Quedan excluidas todas aquellas actividades para cuyo ejercicio la Ley exige requisitos especiales que no queden cumplidos por esta Sociedad.

Si las disposiciones legales exigieran, para el ejercicio de alguna de las actividades comprendidas en el objeto social, algún título profesional o autorización administrativa, o la inscripción en Registros Públicos, dichas actividades deberán realizarse por medio de personas que ostente la requerida titulación y, en su caso, no podrán iniciarse antes de que se hayan cumplido los requisitos administrativos exigidos”.

No obstante lo anterior, tal como se ha indicado en el apartado 5.1.4.2 de la Sección II del presente documento, el objeto social y fines de la Sociedad han estado centrados en los últimos años, y así se contempla en su plan de negocio futuro, en el estudio, investigación, desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos mediante el desarrollo de moléculas químicas con aplicaciones terapéuticas en humanos y la investigación clínica en humanos de nuevas terapias con éstas moléculas. El campo de actividad de la Sociedad se centra de forma preferencial en el área de la epigenética en diversas indicaciones, con especial énfasis en oncología y en enfermedades neurodegenerativas. La Sociedad podrá apoyarse de forma selectiva en alianzas con instituciones académicas y otras empresas para explorar el potencial de fármacos epigenéticos en otras indicaciones (como por ejemplo las enfermedades virales o inflamatorias).

Los [Estatutos Sociales](#), el [Reglamento de la Junta General](#), el [Reglamento del Consejo de Administración](#) y el [Reglamento Interno de Conducta](#) de ORYZON están a disposición del público y pueden ser consultados en el domicilio social sito en Madrid, en la Carrera de San Jerónimo 15, 28014, así como a través de la página web corporativa de la Sociedad (www.oryzon.com). Asimismo, el [Reglamento de la Junta General](#), el [Reglamento del Consejo de Administración](#) y el [Reglamento Interno de Conducta](#) pueden ser consultados en la página web de la CNMV (www.cnmv.es). Adicionalmente los Estatutos Sociales, el Reglamento de la Junta General y el Reglamento del Consejo de Administración podrán ser consultados en el Registro Mercantil de Madrid.

21.2.2. Breve descripción de cualquier disposición de las cláusulas estatutarias o reglamento interno del emisor relativa a los miembros de los órganos de administración, de gestión y de supervisión

El funcionamiento y composición del Consejo de Administración de ORYZON está regulado en los artículos 33 a 40 de los Estatutos Sociales y en el Reglamento del Consejo de Administración. El funcionamiento de las Comisiones del Consejo de Administración está recogido en los artículos 41 a 43 de los Estatutos Sociales y en los artículos 25 a 30 del Reglamento del Consejo de Administración.

A continuación, se describe brevemente el contenido principal de las disposiciones de los Estatutos Sociales y del Reglamento del Consejo de Administración que recogen el régimen del Consejo de Administración. Por su parte, la descripción de los regímenes de funcionamiento y de la composición de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento y de la Comisión de Nombramiento y Retribuciones se encuentra en el apartado 16.3 de la Sección II del presente documento.

21.2.2.1. Función y responsabilidades

El Consejo de Administración se reserva para sí, como núcleo de su misión, la definición de un sistema de gobierno corporativo que garantice una gestión sana y prudente de la Sociedad y que incluya el adecuado reparto de funciones en la organización y la prevención de conflictos

de intereses, así como la aprobación de la estrategia de la Sociedad y la organización precisa para su puesta en práctica. A su vez, el Consejo de Administración llevará a cabo la supervisión y control a los altos directivos, velando especialmente por el cumplimiento de los objetivos marcados y el respeto al objeto e interés social de la Sociedad, entendido como el interés común a todos los accionistas.

El Consejo de Administración actuará con unidad de propósito e independencia de criterio, velará para que ningún accionista reciba un trato de privilegio o desigual en relación con los demás y para que, en las relaciones con otros interesados, la Sociedad respete la ley, cumpla de buena fe sus obligaciones y contratos, observe los usos y buenas prácticas de los sectores en los que ejerza su actividad y cumpla los principios de responsabilidad que hubieran sido aceptados.

A los efectos descritos en los párrafos anteriores, el Consejo de Administración tendrá las siguientes competencias de carácter indelegable, adicionales a las que, en su caso, establezcan con dicho carácter la Ley de Sociedades de Capital y/o los Estatutos:

- (i) La formulación de las cuentas anuales, el informe de gestión y la propuesta de aplicación del resultado de la Sociedad, así como las cuentas y el informe de gestión consolidados, en su caso, y su presentación a la Junta General para su aprobación.
- (ii) La convocatoria de la Junta General, así como la publicación de los anuncios relativos a la misma y la preparación del orden del día, haciendo las propuestas de acuerdos que sean adecuadas atendiendo a la naturaleza de cada Junta General.
- (iii) El nombramiento de consejeros por cooptación y elevación de propuestas a la Junta General relativas al nombramiento, ratificación, reelección o cese de consejeros, a propuesta de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, cuando proceda.
- (iv) La designación y renovación de los cargos en el Consejo de Administración y de los miembros de las comisiones, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.
- (v) La distribución entre sus miembros de la retribución de los consejeros, a propuesta de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.
- (vi) El pronunciamiento sobre toda oferta pública de adquisición que se formule sobre valores emitidos por la Sociedad.
- (vii) La evaluación de la calidad y funcionamiento del Consejo de Administración, de las Comisiones, del Presidente y, en su caso, del Consejero Delegado, recabando al efecto los informes que precise de las propias Comisiones y de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.
- (viii) La determinación y aprobación de las políticas y estrategias generales de la Sociedad, en particular:
 - (a) El plan estratégico o de negocio, así como los objetivos de gestión y presupuestos anuales.
 - (b) La política de inversiones y financiación.

- (c) La definición de la estructura y administración del grupo de sociedades del que la Sociedad sea entidad dominante, en su caso.
 - (d) La política de gobierno corporativo de la Sociedad y, en su caso, de sus sociedades dependientes, su organización y funcionamiento y, en particular la aprobación y modificación del Reglamento del Consejo de Administración.
 - (e) La política de responsabilidad social corporativa.
 - (f) La política de dividendos.
 - (g) La política de retribuciones y evaluación del desempeño de los altos directivos, previa propuesta de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.
 - (h) La política de control y gestión de riesgos, incluidos los fiscales, así como el seguimiento periódico de los sistemas internos de información y control.
 - (i) La política relativa al régimen de autocartera de la Sociedad en el marco de la autorización de la Junta General.
 - (j) La determinación de la estrategia fiscal de la Sociedad.
- (ix) La aprobación de las siguientes decisiones operativas:
- (a) El nombramiento y destitución de los altos directivos que tuvieran dependencia directa del Consejo de Administración o de alguno de sus miembros, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, así como el establecimiento de las condiciones básicas de sus contratos, incluyendo su retribución.
 - (b) Las inversiones, incluyendo la inversión en sociedades filiales o la toma de participaciones en sociedades, en España y fuera de España, u operaciones que por su elevada cuantía o especiales características, tengan carácter estratégico o especial riesgo fiscal, salvo que su aprobación le corresponda a la Junta General.
 - (c) La creación o adquisición de participaciones en entidades de propósito especial o domiciliadas en países o territorios que tengan la consideración de paraísos fiscales u operaciones análogas, que por su especial complejidad puedan afectar a la transparencia de la Sociedad y, en su caso, del grupo.
- (x) La aprobación, previo informe de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, de las operaciones que la Sociedad o sociedades de su grupo, en su caso, realicen con consejeros o con accionistas titulares, de forma individual o concertadamente con otros, de una participación significativa tal y como ésta se defina en la legislación vigente, incluyendo accionistas representados en el Consejo de Administración de la Sociedad o de otras sociedades que formen parte del mismo grupo o con personas a ellos vinculadas.

- (xi) La autorización o dispensa de las obligaciones derivadas del deber de lealtad cuando corresponda al Consejo de Administración, conforme a lo dispuesto en la legislación aplicable.
- (xii) La formulación de cualquier clase de informe exigido por la ley al Consejo de Administración, siempre y cuando la operación a que se refiere el informe no pueda ser delegada.
- (xiii) Las facultades que la Junta General le hubiera delegado, salvo que hubiera sido expresamente autorizado por ella para subdelegarlas.
- (xiv) Cualquier otro asunto que el Reglamento del Consejo de Administración reserve al conocimiento del órgano en pleno.

Asimismo, el Consejo de Administración no podrá delegar las facultades de decisión a que se refiere el artículo 249 bis ni las listadas en el artículo 529 ter, ambos de la Ley de Sociedades de Capital.

21.2.2.2. Estructura y composición

El Consejo de Administración estará formado por un mínimo de cinco (5) y un máximo de doce (12) miembros, que serán designados o ratificados por la Junta General con sujeción a los preceptos legales y estatutarios vigentes.

La Junta General determinará el número exacto de consejeros entre los límites indicados mediante acuerdo expreso o indirectamente, mediante la provisión de vacantes o el nombramiento de nuevos consejeros dentro de los límites indicados en el párrafo anterior.

El Consejo de Administración deberá proponer a la Junta General, el número de consejeros que, de acuerdo con las circunstancias que afecten a la Sociedad, dentro de los límites mencionados anteriormente, resulte más adecuado para la situación de ésta y asegure la efectividad y debida representatividad de dicho órgano.

La designación de los miembros del Consejo de Administración corresponde a la Junta General, sin perjuicio de la facultad que el Consejo de Administración tiene de designar por cooptación vocales en caso de que se produjera alguna vacante y sin perjuicio del sistema de representación proporcional que corresponde a los accionistas en los términos previstos en la ley.

El Presidente del Consejo de Administración será elegido de entre sus miembros, (y cesado cuando corresponda) con el voto favorable de la mayoría absoluta de los miembros del Consejo de Administración concurrentes a la reunión previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones y, como responsable del eficaz funcionamiento del Consejo de Administración, asumirá las funciones que legal y estatutariamente tuviere encomendadas y, muy especialmente, se asegurará de que los consejeros reciban con carácter previo la información suficiente para analizar, deliberar y votar sobre los puntos del orden del día; dirigirá y estimulará el debate y la participación durante las sesiones del Consejo de Administración, salvaguardando la libre toma de posición y expresión de opinión de los consejeros y organizará y coordinará con los presidentes de las Comisiones que estuviesen constituidas, la evaluación periódica del Consejo de Administración, así como, en su caso, la del Consejero Delegado o primer ejecutivo.

En consecuencia, corresponde al Presidente, además de todas aquellas facultades que le atribuyan, en su caso, la Ley de Sociedades de Capital, los Estatutos, el Reglamento de la Junta General, el Reglamento Interno de Conducta en los Mercados de Valores y el Reglamento del Consejo de Administración, las siguientes:

- (i) La facultad ordinaria de convocar y presidir las reuniones del Consejo de Administración, fijando el orden del día y dirigiendo las discusiones y deliberaciones.
- (ii) Presidir la Junta General, en los términos descritos en los Estatutos y en el Reglamento de la Junta General, ejerciendo las competencias propias de dicha condición.
- (iii) Elevar al Consejo de Administración las propuestas que considere oportunas para la buena marcha de la Sociedad y, en especial, las correspondientes al funcionamiento del propio Consejo de Administración y demás órganos sociales.
- (iv) Coordinar la evaluación periódica del Consejero Delegado, si lo hubiere.

El cargo de Presidente del Consejo de Administración podrá recaer en un consejero ejecutivo.

Cuando el Presidente del Consejo de Administración sea también el primer ejecutivo de la Sociedad, el Consejo de Administración, con la abstención de los consejeros ejecutivos, designará, a propuesta de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, a un consejero coordinador de entre los consejeros independientes, que estará especialmente facultado para solicitar la convocatoria del Consejo de Administración o la inclusión de nuevos puntos en el orden del día de un Consejo ya convocado; coordinar y reunir a los consejeros no ejecutivos; dirigir, en su caso, la evaluación periódica del Presidente del Consejo de Administración; presidir el Consejo de Administración en ausencia del Presidente y de los Vicepresidentes; hacerse eco de las preocupaciones de los consejeros no ejecutivos; mantener contactos con inversores y accionistas para conocer sus puntos de vista a efectos de formarse una opinión sobre sus preocupaciones, en particular, en relación con el gobierno corporativo de la Sociedad; y coordinar el plan de sucesión del Presidente.

El Consejo de Administración deberá designar necesariamente de entre sus miembros, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, a uno o más Vicepresidentes y sustituirán al Presidente en caso de ausencia o enfermedad.

De haber varios Vicepresidentes, éstos sustituirán al Presidente según el orden que al efecto haya establecido el Consejo de Administración.

El Consejo de Administración, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, elegirá (y cesará, cuando corresponda) con el voto favorable de la mayoría absoluta de los miembros del Consejo de Administración, concurrentes a la reunión, un Secretario, cuyo nombramiento recaerá en una persona, que podrá o no ser consejero, con aptitud para desempeñar las funciones propias de dicho cargo. En caso de que el Secretario del Consejo de Administración no sea consejero, tendrá voz pero no voto.

El Secretario del Consejo de Administración, además de las actuaciones que le correspondan según la ley, los Estatutos, el Reglamento de la Junta General y el Reglamento del Consejo de Administración, velará para que las actuaciones del Consejo de Administración:

- (i) Se ajusten a la letra y al espíritu de las leyes y sus reglamentos, incluidos los aprobados por los organismos reguladores.
- (ii) Sean conformes con los Estatutos, el Reglamento del Consejo de Administración, el Reglamento de la Junta General, el Reglamento Interno de Conducta en los Mercados de Valores y demás regulaciones que tenga la Sociedad.
- (iii) Se ajusten a las recomendaciones sobre buen gobierno contenidas en el CBGSC que la Sociedad, en atención a sus circunstancias, hubiere aceptado.

Asimismo, el Secretario se encargará de conservar la documentación del Consejo de Administración, dejar constancia en los libros de actas del desarrollo de las sesiones y dar fe de su contenido y de las resoluciones adoptadas. Además, asistirá al Presidente para que los consejeros reciban la información relevante para el ejercicio de su función con la antelación suficiente y en el formato adecuado.

El Secretario realizará y visará asimismo el resumen en inglés de las actas y demás documentos de trabajo que se adjunten a la documentación.

El Consejo de Administración, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, podrá nombrar (y cesar, cuando corresponda) un Vicesecretario, que no necesitará tener la condición de consejero, para que asista al Secretario del Consejo de Administración o le sustituya en caso de ausencia en el desempeño de tal función.

Salvo decisión contraria del Consejo de Administración, el Vicesecretario podrá asistir a las sesiones del mismo para auxiliar al Secretario en la redacción del acta de la sesión y en el resto de sus funciones.

La separación del Secretario y del Vicesecretario, requerirá asimismo informe previo de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.

21.2.2.3. Deberes de los consejeros

En el desempeño de sus funciones, los miembros del Consejo de Administración deberán cumplir con los deberes impuestos por la legislación aplicable, los Estatutos, el Reglamento Interno de Conducta en los Mercados de Valores, el Reglamento de la Junta General y el Reglamento del Consejo de Administración, con la diligencia de un ordenado empresario y la lealtad de un fiel representante, obrando de buena fe y en el mejor interés de la Sociedad, teniendo en cuenta la naturaleza del cargo y las funciones atribuidas a cada uno de ellos. Los consejeros y, en mayor medida, los consejeros independientes, aportarán en todo momento su visión estratégica, así como conceptos, criterios y medidas innovadoras para el desarrollo y evolución del negocio de la Sociedad.

En el ámbito de las decisiones estratégicas y de negocio, sujetas a la discrecionalidad empresarial, el estándar de diligencia de un ordenado empresario se entenderá cumplido cuando el consejero haya actuado de buena fe y sin interés personal en el asunto objeto de decisión, con información suficiente y con arreglo a un procedimiento de decisión adecuado.

En particular, y sin ánimo exhaustivo, los consejeros estarán obligados a:

- (i) Informarse diligentemente sobre la marcha de la Sociedad y preparar adecuadamente las reuniones del Consejo de Administración y de las comisiones a las que pertenezca.
- (ii) Asistir a las reuniones de los órganos de que forme parte y participar activamente en las deliberaciones, a fin de que sus criterios contribuyan a la efectiva toma de decisiones y responsabilizarse de ellas.
- (iii) Realizar cualquier cometido específico que le encomiende el Consejo de Administración y se halle razonablemente comprendido en sus compromisos de dedicación.
- (iv) Impulsar la investigación de cualquier irregularidad en la gestión de la Sociedad de la que hayan podido tener noticia y procurar la adopción de medidas adecuadas de control sobre cualquier situación de riesgo.
- (v) Instar la convocatoria del Consejo de Administración cuando lo estimen necesario o la inclusión en el orden del día de aquellos extremos que consideren convenientes.
- (vi) Expresar claramente su oposición cuando considere que alguna propuesta de decisión sometida al Consejo de Administración sea contraria a la legislación aplicable, a los Estatutos, al Reglamento Interno de Conducta en los Mercados de Valores, al Reglamento de la Junta General, al Reglamento de Consejo de Administración o al interés social y solicitar la constancia en acta de dicha oposición. De forma especial, los consejeros independientes y demás consejeros a quienes no afecte el potencial conflicto de interés, deberán también expresar su oposición cuando se trate de decisiones que puedan perjudicar a los accionistas no representados en el Consejo de Administración.

Los consejeros deberán dedicar el tiempo y esfuerzo necesarios al desarrollo de sus funciones, y a estos efectos deberán informar a la Comisión de Nombramientos y Retribuciones de sus restantes obligaciones profesionales por si pudieran interferir en el desarrollo de sus funciones como consejeros.

Asimismo, de conformidad con lo establecido en el artículo 20 del Reglamento del Consejo de Administración, los consejeros estarán sujetos a un deber de secreto aún después de cesar en sus funciones.

Se exceptúan del deber a que se refiere el párrafo anterior los supuestos en que las leyes permitan la comunicación o divulgación de la información a terceros o que, en su caso, sean requeridos o hayan de remitir a las respectivas autoridades de supervisión, en cuyo caso la cesión de información deberá ajustarse a lo dispuesto en las leyes.

Cuando el consejero sea persona jurídica, el deber de secreto recaerá sobre el representante de ésta, sin perjuicio de la obligación que tenga de informar a aquella.

Asimismo, los consejeros deberán cumplir los deberes impuestos por la legislación aplicable, los Estatutos, el Reglamento Interno de Conducta en los Mercados de Valores, el Reglamento de la Junta General y el Reglamento del Consejo de Administración con fidelidad al interés social, entendido como el interés de la Sociedad.

Los consejeros deberán desempeñar el cargo con la lealtad de un fiel representante, obrando de buena fe y en el mejor interés social de la Sociedad. A tal efecto, los consejeros deberán cumplir las siguientes obligaciones y prohibiciones:

- (i) Los consejeros no podrán ejercitar sus facultades con fines distintos de aquellos para los que les han sido concedidas.
- (ii) Los consejeros no podrán utilizar el nombre de la Sociedad ni invocar su condición de miembro del Consejo de Administración para influir indebidamente en la realización de operaciones por cuenta propia o de personas a ellos vinculadas.
- (iii) Los consejeros no podrán realizar, en beneficio propio o de personas a ellos vinculadas, inversiones u operaciones ligadas a los bienes de la Sociedad de las que hayan tenido conocimiento con ocasión del ejercicio del cargo, cuando dichas operaciones hubieran sido ofrecidas a la Sociedad, o hacer uso de los activos sociales, incluida la información confidencial de la Sociedad, con fines privados, ni podrán aprovecharse de las oportunidades de negocio de la Sociedad.
- (iv) Ningún consejero, ni persona vinculada a éste, podrá obtener ventajas o remuneraciones de terceros distintos de la Sociedad y su grupo asociadas al desempeño de su cargo, salvo que se trate de atenciones de mera cortesía.
- (v) Ningún consejero, ni persona vinculada a éste, podrá desarrollar actividades por cuenta propia o cuenta ajena que entrañen una competencia efectiva, sea actual o potencial, con la Sociedad o que, de cualquier otro modo, le sitúe en un conflicto permanente con los intereses de la Sociedad.
- (vi) Ningún consejero podrá desempeñar cargos ni prestar servicios en entidades que tengan un objeto social total o significativamente análogo al de la Sociedad o que sean competidoras directas de la Sociedad y/o de sus participadas. El Consejo de Administración, si lo considera oportuno, podrá dispensar de esta limitación al consejero afectado, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.
- (vii) Los consejeros deberán abstenerse de participar en la deliberación y votación de acuerdos o decisiones en las que él o una persona vinculada tenga un conflicto de intereses, directo o indirecto, salvo aquellos acuerdos o decisiones que le afecten en su condición de administrador, tales como su designación o revocación para cargos en el Consejo de Administración u otros de análogo significado.
- (viii) Los consejeros deberán desempeñar sus funciones bajo el principio de responsabilidad personal con libertad de criterio o juicio e independencia respecto de instrucciones o vinculaciones de terceros.
- (ix) Los consejeros deberán comunicar al Consejo de Administración cualquier situación de conflicto, directo o indirecto, que pudieran tener con el interés de la Sociedad. En caso de conflicto, el consejero afectado se abstendrá de intervenir en la operación a que el conflicto se refiere.
- (x) Los consejeros deberán informar a la Sociedad, a través de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, de todos los puestos que desempeñen y de las

actividades que realicen en otras sociedades o entidades y de los cambios significativos en su situación profesional.

- (xi) Los consejeros deberán informar también a la Sociedad, a través de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, de todas las reclamaciones judiciales penales, así como de las reclamaciones administrativas o de cualquier otra índole que por su importancia pudieran incidir gravemente en la reputación de la Sociedad, cuando se vean incursos en alguno de los supuestos de incompatibilidad o prohibición legal y, en general de cualquier hecho o situación que pueda resultar relevante para su actuación como administrador de la Sociedad.

A efectos de lo establecido en los párrafos anteriores, se entiende por personas vinculadas las personas a las que se refiere el artículo 231 de la Ley de Sociedades de Capital.

No obstante lo anterior, de conformidad con lo establecido en el artículo 22 del Reglamento del Consejo de Administración, el Consejo de Administración, previo informe de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, podrá dispensar las prohibiciones contenidas en los apartados (i) a (ii) anteriores en casos singulares autorizando a los consejeros o a una persona vinculada a ellos siempre que quede garantizada la independencia de los miembros que la concedan respecto del consejero dispensado, se asegure la inocuidad de la operación autorizada para el patrimonio social o, en su caso, su realización en condiciones de mercado y la transparencia del proceso.

21.2.2.4. Reunión y convocatoria

El Consejo de Administración, en los términos previstos por la ley, los Estatutos y el Reglamento del Consejo de Administración, se reunirá con la frecuencia precisa para desempeñar con eficacia sus funciones, y al menos ocho (8) veces al año (debiendo tener lugar una reunión en todo caso, al menos una vez al trimestre) y, a iniciativa del Presidente o del consejero coordinador –si lo hubiere–, cuantas veces éstos lo estimen oportuno para el buen funcionamiento de la Sociedad.

El Consejo de Administración se reunirá con carácter necesario dentro de los tres (3) primeros meses de cada ejercicio para formular las cuentas del ejercicio anterior y siempre que deba convocar Junta General de accionistas.

Asimismo, los consejeros que constituyan al menos un tercio de los miembros del Consejo de Administración podrán convocarlo, indicando el orden del día, para su celebración en la localidad donde radique el domicilio social si, previa petición al Presidente, éste sin causa justificada no hubiera hecho la convocatoria en el plazo de un mes.

El Presidente del Consejo de Administración, con la colaboración del Secretario, deberá velar para que los consejeros cuenten previamente y con suficiente antelación con la información necesaria para la deliberación y la adopción de acuerdos sobre los asuntos a tratar que hayan sido definidos en el orden del día, salvo que el Consejo de Administración se hubiera constituido o hubiera sido excepcionalmente convocado por razones de urgencia.

El orden del día de las sesiones indicará con claridad aquellos puntos sobre los que el Consejo de Administración deberá adoptar una decisión o acuerdo para que los consejeros puedan estudiar o recabar, con carácter previo, la información precisa para su adopción.

No obstante lo anterior, cuando, excepcionalmente, por razones de urgencia, el Presidente quiera someter a la aprobación del Consejo de Administración decisiones o acuerdos que no figuraran en el orden del día, será preciso el consentimiento previo y expreso de consejeros que representen, al menos, cuatro quintas partes de los miembros del Consejo de Administración, del que se dejará debida constancia en el acta.

La convocatoria deberá realizarse mediante carta certificada o por cualquier otro medio de comunicación individual y escrito que pueda garantizar la recepción del mismo (inclusive el correo electrónico dirigido a la dirección utilizada habitualmente con el consejero destinatario), enviado al menos con siete (7) días de antelación a la fecha de la celebración a la dirección que cada consejero notifique a la Sociedad para ese propósito.

El Presidente podrá convocar sesiones extraordinarias del Consejo de Administración cuando, a su juicio, las circunstancias así lo justifiquen, por teléfono. No obstante lo anterior, se procurará que la documentación que, en su caso, deba proporcionarse a los consejeros se entregue con antelación suficiente. Asimismo, el Consejo de Administración se entenderá válidamente constituido sin necesidad de convocatoria, si presentes o representados todos sus miembros, aceptasen por unanimidad la celebración de la sesión.

El Consejo de Administración podrá celebrarse en varios lugares conectados entre sí por sistemas que permitan el reconocimiento e identificación de los asistentes, la permanente comunicación entre los concurrentes independientemente del lugar en que se encuentren, así como la intervención y emisión del voto, todo ello en tiempo real (incluyendo sistemas de videoconferencia o telepresencia o cualesquiera otros sistemas similares) y siempre que ninguno de ellos se oponga a este procedimiento. Los consejeros asistentes en cualquiera de los lugares interconectados se considerarán como asistentes a la misma y única sesión del Consejo de Administración. La sesión se entenderá celebrada en el domicilio social de la Sociedad.

Los consejeros harán todo lo posible para acudir a las sesiones del Consejo de Administración y, cuando no puedan hacerlo personalmente, procurarán otorgar su representación por escrito y con carácter especial para cada sesión a otro miembro del Consejo de Administración, incluyendo las oportunas instrucciones y comunicándolo al Presidente del Consejo de Administración. No obstante lo anterior, los consejeros no ejecutivos solo podrán delegar su representación en otro consejero no ejecutivo.

Se dejará constancia en el acta de la sesión de aquellas manifestaciones de los consejeros o del Secretario que expresen su preocupación por la marcha de la Sociedad respecto de determinado asunto o propuesta, respectivamente, cuando ese asunto o propuesta no se resolviese por el Consejo de Administración y se solicite expresamente dicha constancia.

A iniciativa del Presidente, y si ningún consejero se opone a ello, el Consejo de Administración podrá adoptar acuerdos por escrito y sin sesión. Cuando se siga este procedimiento de votación, el Secretario del Consejo de Administración dejará constancia en acta de los acuerdos adoptados, expresando el nombre de los consejeros y el sistema seguido para formar la voluntad del Consejo de Administración, con indicación del voto emitido por cada consejero. En este caso, se considerará que los acuerdos han sido adoptados en el lugar del domicilio social y en la fecha de recepción del último de los votos emitidos. Se expresará, además, que ningún miembro del Consejo de Administración se ha opuesto a este procedimiento.

El Consejo de Administración quedará válidamente constituido cuando concurren a la reunión, presentes o representados, consejeros que representen, al menos, la mayoría de los miembros del Consejo de Administración.

21.2.2.5. Mayoría para la adopción de acuerdos

Los acuerdos se adoptarán por mayoría absoluta de los consejeros concurrentes a la sesión, salvo para la inclusión de asuntos no comprendidos en el orden del día, que exigirá el consentimiento previo y expreso de consejeros que representen, al menos, cuatro quintas partes de los miembros del Consejo de Administración y para aquellos supuestos en que la legislación aplicable indique una mayoría específica. Relaciones con los accionistas

El Consejo de Administración, en los términos establecidos en el artículo 31 del Reglamento del Consejo de Administración, potenciará la comunicación de la Sociedad con sus accionistas, arbitrando los cauces adecuados para conocer las propuestas que puedan formular los accionistas en relación con la gestión de la Sociedad.

A estos fines, promoverá, con asistencia de alguno de los consejeros y/o de los miembros de la alta dirección que estime convenientes, la celebración de reuniones informativas sobre la marcha de la Sociedad y su grupo, particularmente para los accionistas que residen en las localidades con mercados financieros más relevantes de España y del extranjero, así como con inversores institucionales. En ningún caso estas reuniones conllevarán la entrega de cualquier información que les pudiera proporcionar una situación de privilegio o ventaja respecto de los demás accionistas. El Consejo de Administración garantizará la igualdad de trato, facilitándose simultáneamente las presentaciones utilizadas en las reuniones públicas informativas a la CNMV y publicándose en la página web corporativa de la Sociedad (www.oryzon.com).

El Consejo de Administración establecerá igualmente mecanismos adecuados de intercambio de información regular con los inversores institucionales que formen parte del accionariado de la Sociedad de conformidad con lo establecido en el artículo 32 del Reglamento del Consejo de Administración.

En ningún caso, las relaciones entre el Consejo de Administración y los accionistas institucionales podrán traducirse en la entrega a éstos de cualquier información que les pudiera proporcionar una situación de privilegio o ventaja respecto de los demás accionistas.

21.2.2.6. Relaciones con los Mercados de Valores

El Consejo de Administración, a través de las comunicaciones de hechos relevantes a la CNMV y de la página web corporativa (www.oryzon.com), informará al público de manera inmediata sobre toda información relevante en los términos establecidos en la Ley del Mercado de Valores y su legislación de desarrollo.

El Consejo de Administración adoptará las medidas precisas para asegurar que la información financiera semestral, trimestral y cualquiera otra que la prudencia exija poner a disposición de los mercados se elabore con arreglo a los mismos principios, criterios y prácticas profesionales con que se elaboran las cuentas anuales y que goce de la misma fiabilidad que estas últimas.

El Consejo de Administración incluirá información en su documentación pública anual sobre las reglas de gobierno de la Sociedad y el grado de cumplimiento de las mismas.

21.2.3. Descripción de los derechos, preferencias y restricciones relativas a cada clase de las acciones existentes

Todas las acciones de ORYZON actualmente en circulación, por ser éstas en su totalidad acciones ordinarias y pertenecientes a una única clase y serie, otorgan a sus titulares los mismos derechos políticos y económicos, recogidos en la Ley de Sociedades de Capital y en los Estatutos Sociales de ORYZON.

21.2.4. Descripción de qué se debe hacer para cambiar los derechos de los tenedores de las acciones, indicando si las condiciones son más significativas que las que requiere la ley

Las modificaciones de los derechos de los titulares de las acciones en que se divide el capital social de ORYZON requerirá la oportuna modificación estatutaria que, en caso de afectar a una sola parte de las acciones y suponer un trato discriminatorio entre las mismas, deberá ser aprobada por la mayoría de las acciones afectadas. Los Estatutos Sociales de ORYZON no recogen especialidad alguna respecto de lo establecido en la Ley de Sociedades de Capital.

21.2.5. Descripción de las condiciones que rigen la manera de convocar las juntas generales anuales y las juntas generales extraordinarias de accionistas, incluyendo las condiciones de admisión

Los requisitos de convocatoria de la Junta General de accionistas de la Sociedad y ejercicio por los accionistas de sus derechos vinculados a la Junta General se regulan en los artículos 20 a 32 de los Estatutos Sociales y se desarrollan pormenorizadamente en el Reglamento de la Junta General de ORYZON. La Junta Ordinaria se reunirá dentro de los seis (6) primeros meses de cada ejercicio para censurar la gestión social, aprobar, en su caso, las cuentas del ejercicio anterior y resolver sobre la aplicación del resultado, sin perjuicio de su competencia para tratar y decidir sobre cualquier otro asunto que figure en el orden del día. Toda junta que no sea la prevista anteriormente tendrá la consideración de Junta General Extraordinaria.

De conformidad con la Ley de Sociedades de Capital y con los Estatutos Sociales de ORYZON, las juntas serán convocadas mediante anuncio cuya difusión se hará utilizando, al menos, los siguientes medios: (i) el Boletín Oficial del Registro Mercantil o uno de los diarios de mayor circulación en España; (ii) la página web de la CNMV (www.cnmv.es); y (iii) la página web oficial de ORYZON (www.oryzon.com), con al menos un (1) mes de antelación a la fecha fijada para su celebración, salvo los supuestos en que la Ley de Sociedades de Capital prevea otros plazos específicos. El anuncio de convocatoria expresará el carácter de ordinaria o extraordinaria, la fecha y lugar de celebración y todos los asuntos que hayan de tratarse y demás cuestiones que, en su caso, deban ser incluidas en el mismo conforme a lo dispuesto en el Reglamento de la Junta General. Podrá asimismo, hacerse constar la fecha en la que, si procediera, se reunirá la junta en segunda convocatoria. Entre la primera y segunda reunión deberá mediar, por lo menos, un plazo de veinticuatro (24) horas. Por lo que se refiere a la convocatoria judicial de las juntas, se estará igualmente a lo dispuesto en la Ley de Sociedades de Capital.

La junta se podrá celebrar con carácter universal, que se entenderá en todo caso convocada y quedará válidamente constituido sin necesidad de previa convocatoria, cuando se halle presente la totalidad del capital social y los asistentes acepten por unanimidad la celebración de la junta.

Será requisito para concurrir a la Junta General de accionistas que el accionista tenga inscrita la titularidad de sus acciones en el correspondiente registro contable de anotaciones en cuenta, con cinco (5) días de antelación a aquél en que haya de celebrarse la Junta General de accionistas y se provean de la correspondiente tarjeta de asistencia hasta cinco (5) días antes de la fecha de la Junta General, en la forma que se indique en el anuncio de convocatoria y en la cual conste el número de acciones que posea y el de votos que a ellas corresponda. Cuando el accionista ejercite su derecho de voto utilizando medios de comunicación a distancia deberá cumplirse esta condición también en el momento de su emisión.

Adicionalmente, será requisito para asistir a la Junta General que el accionista se provea de la correspondiente tarjeta de asistencia, el certificado expedido por la entidad encargada del registro de anotaciones en cuenta, que en cada caso corresponda o el documento que, conforme a derecho, le acredite como accionista.

Aquellos accionistas que acudan personalmente, o a través de su representante, al lugar de celebración de la Junta General en el día fijado para la misma, presentarán su tarjeta de asistencia, conforme a lo previsto en el Reglamento de la Junta General.

Asimismo, aquellos accionistas que deseen votar por medios de comunicación a distancia deberán acreditar su identidad y condición de accionista en la forma que el Consejo de Administración hubiera determinado en la convocatoria.

Los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad deberán asistir a las Juntas Generales que se celebren, si bien el hecho de que cualquiera de ellos no asista por cualquier razón no impedirá en ningún caso la válida constitución de la Junta.

Sin perjuicio de la asistencia de las entidades jurídicas accionistas a través de quien tenga el poder de su representación, todo accionista que tenga derecho de asistencia podrá hacerse representar en la Junta General por medio de cualquier persona, ya sea ésta accionista o no de la Sociedad.

Asimismo, se permite el voto mediante correspondencia postal o por medios electrónicos. El anuncio de convocatoria deberá contener una información clara y exacta de los trámites que los accionistas deberán seguir para participar y emitir su voto en la Junta General, incluyendo, entre otros, el sistema para la emisión de voto por representación, con especial indicación de los formularios que deban utilizarse para la delegación de voto y de los medios que deban emplearse para que la Sociedad pueda aceptar una notificación por vía electrónica de las representaciones conferidas y los procedimientos establecidos para la emisión del voto a distancia, sea por correo o por medios electrónicos. El Consejo de Administración deberá incluir en la convocatoria mención de los concretos medios de comunicación a distancia que los accionistas puedan utilizar para ejercitar o delegar el voto, así como las instrucciones que deberán necesariamente seguir para hacerlo. Aquellos accionistas que deseen votar por medios de comunicación a distancia deberán acreditar su identidad y condición de accionista en la forma que el Consejo de Administración hubiera determinado en la convocatoria.

21.2.6. Breve descripción de cualquier disposición de las cláusulas estatutarias o reglamento interno del emisor que tenga por efecto retrasar, aplazar o impedir un cambio en el control del emisor

No existen disposiciones estatutarias vigentes ni reglamentos internos que tengan por efecto retrasar, aplazar o impedir un cambio de control en ORYZON.

21.2.7. Indicación de cualquier disposición de las cláusulas estatutarias o reglamentos internos, en su caso, que rija el umbral de participación por encima del cual deba revelarse la participación del accionista

Las condiciones que han de cumplir las modificaciones de capital social de ORYZON se rigen por lo dispuesto en la Ley de Sociedades de Capital. Los Estatutos Sociales de ORYZON no establecen condición especial alguna.

21.2.8. Descripción de las condiciones impuestas por las cláusulas estatutarias o reglamento interno que rigen los cambios en el capital, si estas condiciones son más rigurosas que las que requiere la ley

Las condiciones que han de cumplir las modificaciones del capital social de ORYZON y de los respectivos derechos de las acciones de la misma se rigen por lo dispuesto en la Ley de Sociedades de Capital, no estableciendo los Estatutos Sociales de la Sociedad condición especial alguna.

22. CONTRATOS RELEVANTES

22.1. Incluir un resumen de cada contrato importante, celebrado durante los dos (2) años inmediatamente anteriores a la publicación del documento de registro

Respecto a los contratos relevantes de la Sociedad, ésta suscribió un primer gran Acuerdo de licencia con Roche de su molécula ORY-1001 por el cual se licenciaron de forma exclusiva los derechos de explotación comercial a nivel mundial.

No obstante, con fecha 19 de julio de 2017, Roche notificó a la Sociedad que, debido a un cambio en sus prioridades estratégicas de su porfolio, había decidido discontinuar el desarrollo clínico del fármaco experimental ORY-1001 (RG6016) y, como consecuencia de esta decisión, los derechos de desarrollo y comercialización han sido recuperados por ORYZON sin que suponga coste alguno para ésta ni devolución de los importes recibidos en virtud de ese contrato.

En virtud de los términos del Acuerdo, ORYZON recuperó ORY-1001 con fecha efectiva de 19 de enero de 2018. Esta molécula está en un estado más avanzado que cuando se realizó la licencia en 2014, que iniciaba Fase I y en la actualidad está lista para empezar estudios de Fase IIa. La Sociedad ha iniciado trabajos para continuar con el desarrollo clínico de ORY-1001, siendo su objetivo, alcanzar nuevos acuerdos de licencia.

22.2. Contratos entre los accionistas de la Sociedad

A continuación se describe el pacto suscrito por accionistas de la Sociedad que se encuentra en vigor y que tienen alguna incidencia en relación con la transmisibilidad de las acciones o el ejercicio de los derechos de voto. Cabe destacar que la Sociedad comunicó con fecha 16 de mayo de 2018 la terminación del acuerdo de accionistas suscrito entre NAJETI CAPITAL, S.A., D. Carlos Manuel Buesa Arjol, Dña. Tamara Maes y D. Jose María Echarri Torres suscrito con fecha 2 de diciembre de 2015.

22.2.1. Acuerdo de accionistas suscrito entre D. Carlos Manuel Buesa Arjol, Dña. Tamara Maes, INVERSIONES COSTEX, S.L. (escindida en la actualidad a favor de ARRIENDOS VENFERCA, S.L.) y la Sociedad

Con fecha 22 de febrero de 2008, D. Carlos Manuel Buesa Arjol, Dña. Tamara Maes, INVERSIONES COSTEX, S.L. y la Sociedad suscribieron un acuerdo en virtud del cual se reconoce un derecho de acompañamiento a favor de INVERSIONES COSTEX, S.L. en el supuesto de que se produzca una venta de paquetes de acciones que supongan un cambio de control de ORYZON, como resultado de una oferta de compra por parte de un tercero o de uno de los accionistas de la Sociedad, de acciones que representen más del 49,99% de ORYZON.

En el supuesto de que la oferta de compra por el tercero o el accionista comprendiese más del 75% del capital social de la Sociedad, se garantiza a INVERSIONES COSTEX, S.L. un derecho de acompañamiento sobre la totalidad de su participación en ORYZON.

Asimismo, se reconocía a favor de INVERSIONES COSTEX, S.L. el derecho a nombrar a un (1) miembro del Consejo Asesor Financiero y a un (1) miembro del Comité Científico Asesor. No obstante lo anterior, las partes suscribieron con fecha 27 de noviembre de 2015 una adenda en virtud de la cual: (i) éstas manifiestan que la comparecencia de la Sociedad del referido

acuerdo de accionistas es a meros efectos informativos, sin que suponga la asunción por parte de la Sociedad de obligación alguna; (ii) acuerdan dejar sin efecto las cláusulas del acuerdo entre accionistas que se refieren a dicho Consejo Asesor Financiero y declaran extinguido el derecho que se reconoce a favor de INVERSIONES COSTEX, S.L. bajo el acuerdo entre accionistas de nombrar a un miembro de éste; e (iii) INVERSIONES COSTEX, S.L. renuncia formal e irrevocablemente al derecho que se le reconoce en virtud del acuerdo entre accionistas de nombrar a un miembro del Comité Científico Asesor de la Sociedad.

Cabe señalar que la participación actual de INVERSIONES COSTEX, S.L. en el capital social de ORYZON es propiedad de la sociedad ARRIENDOS VENFERCA, S.L. en virtud de la escisión total de aquella por la que transmitió por sucesión universal, entre otros, a favor de ARRIENDOS VENFERCA, S.L., la titularidad de las acciones de ORYZON, quedando, en consecuencia subrogada en la posición de INVERSIONES COSTEX, S.L. en el acuerdo de accionistas. La participación actual de ARRIENDOS VENFERCA, S.L. en el capital social de ORYZON asciende al 5,87%. Cabe señalar que D. José María Ventura Ferrero controla indirectamente ARRIENDOS VENFERCA, S.L. a través de VENAR FILLS, S.L. y EUROPE FOOD, S.L., que poseen una participación del 73,12% y 4,23% de aquella, respectivamente.

23. INFORMACIÓN DE TERCEROS, DECLARACIONES DE EXPERTOS Y DECLARACIONES DE INTERÉS

23.1. Cuando se incluya en el documento de registro una declaración o un informe atribuido a una persona en calidad de experto, proporcionar el nombre de dicha persona, su dirección profesional, sus cualificaciones y, en su caso, cualquier interés importante que tenga en el emisor. Si el informe se presenta a petición del emisor, una declaración de que se incluye dicha declaración o informe, la forma y el contexto en que se incluye, y con el consentimiento de la persona que haya autorizado el contenido de esa parte del documento de registro

No aplicable.

23.2. En los casos en que la información proceda de un tercero, proporcionar una confirmación de que la información se ha reproducido con exactitud y que, en la medida en que el emisor tiene conocimiento de ello y puede determinar a partir de la información publicada por ese tercero, no se ha omitido ningún hecho que haría la información reproducida inexacta o engañosa. Además, el emisor debe identificar la fuente o fuentes de la información

No aplicable.

24. DOCUMENTOS PARA CONSULTA

Los siguientes documentos, o copias de los mismos, pueden inspeccionarse durante el periodo de validez del presente documento en las oficinas de la CNMV, así como en el domicilio social de la Sociedad y en su página web corporativa (www.oryzon.com). A su vez los siguientes documentos (a excepción de la escritura de constitución y los estatutos sociales vigentes), constan en la página web de la CNMV:

- Documento de Registro
- Escritura de constitución de ORYZON
- [Estatutos sociales vigentes](#)
- [Reglamento del Consejo de Administración](#)
- [Reglamento de la Junta General](#)
- [Reglamento Interno de Conducta](#)
- Información financiera histórica:
 - [Cuentas anuales auditadas del ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2015](#)
 - [Cuentas anuales auditadas del ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2016](#)
 - [Cuentas anuales auditadas del ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2017](#)
- [Información financiera intermedia relativa al primer trimestre del ejercicio 2018](#)

25. INFORMACIÓN SOBRE PARTICIPACIONES

No existen participaciones accionariales en otras sociedades.

26. MEDIDAS ALTERNATIVAS DE RENDIMIENTO (APMs por sus siglas en inglés)

Adicionalmente a la información financiera contenida en este documento elaborada de acuerdo al PGC. Se incluyen ciertas APMs, basadas en las Directrices sobre Medidas Alternativas de Rendimiento publicadas por ESMA, el 30 de junio de 2015 (ESMA/2015/1057), en cuanto a su cumplimiento de recomendaciones de ESMA.

Las Directrices ESMA definen las APMs como medidas financieras de rendimiento financiero que puede ser pasado o futuro, de la situación financiera o de los flujos de efectivo, excepto una medida financiera definida o detallada en el marco de la información financiera que es aplicable.

La Sociedad, utiliza ciertas APMs, que no han sido auditadas, y tienen como objetivo contribuir a una mejor comprensión de la evolución financiera de la Sociedad. Estas medidas tienen carácter de información adicional, y en ningún caso sustituyen la información financiera elaborada bajo el PGC. Asimismo, estas medidas, tanto en su definición como en su cálculo, pueden diferir de otras medidas similares elaboradas por otras sociedades y, consecuentemente, pueden no ser comparables.

A continuación se detallan las APMs utilizadas por la Sociedad:

- Ratio de capitalizabilidad:

Calculado como el cociente de gastos de desarrollo entre la suma de los gastos de desarrollo más los gastos de investigación.

Permite medir la distribución de la intensidad de recursos devengados destinados a proyectos de activos intangibles de la Sociedad con capacidad de licenciabilidad, respecto de aquellos recursos devengados destinados a proyectos en fases muy tempranas sin capacidad de licenciabilidad. Se entiende como productos licenciables aquellos que se encuentran en una fase de desarrollo con independencia de su probabilidad o grado de riesgo.

Cuanto más próximo a 1 se encuentre el resultado del ratio de capitalización, mayor será el grado de recursos devengados destinados a proyectos con capacidad de licenciabilidad en un periodo concreto de análisis, por el contrario, cuanto más próximo a 0 se encuentre el resultado del ratio de capitalización, menor será el grado de recursos devengados destinados a proyectos con capacidad de licenciabilidad.

- Ratio de actividad científica:

Calculado como el cociente entre la suma de gastos de investigación más gastos de desarrollo entre el total de gastos de la Sociedad excluidos los gastos financieros y los gastos por impuestos sobre beneficios.

Permite medir la distribución de la intensidad de recursos devengados destinados a investigación y desarrollo, respecto de la totalidad de gastos operativos. Se entiende como gastos operativos todos aquellos gastos incluidos en la cuenta de pérdidas y ganancias excluidos los de carácter financiero y tributario con respecto al impuesto sobre beneficios.

Cuanto mayor sea el resultado del ratio, mayor será el grado de recursos devengados destinados a actividad científica, por el contrario, cuanto menor sea el ratio mayor será el grado de recursos devengados destinados a actividades de estructura operativa de soporte a la actividad científica.

- Ratio de solvencia:

Calculado como el coeficiente entre la suma del activo no corriente más el activo corriente entre la suma del pasivo no corriente más el pasivo corriente

Permite medir la capacidad de la Sociedad para hacer frente al pago de todas sus deudas y obligaciones.

El ratio de solvencia muestra la relación entre cuántos euros tiene la Sociedad entre sus bienes y derechos, con respecto a cada euro que tiene de endeudamiento. Cuanto mayor sea el resultado del ratio de solvencia, mayor será la suficiencia y fortaleza de la Sociedad para hacer frente al pago de todas sus deudas y obligaciones, por el contrario, como menor sea el resultado del ratio de solvencia, menor será la capacidad de la Sociedad para hacer frente al pago de todas sus deudas y obligaciones.

- Ratio de liquidez:

Calculado como el cociente entre el activo corriente entre el pasivo corriente. Permite medir la capacidad de la Sociedad para hacer frente a sus compromisos de pago a corto plazo.

Cuanto mayor es el valor del ratio de liquidez, mayor es la capacidad de la Sociedad para hacer frente a sus compromisos de pago a corto plazo, por el contrario, cuanto menor es el valor del ratio de liquidez, menor es la capacidad de la Sociedad para hacer frente a sus compromisos de pago a corto plazo.

- Ratio "acid test":

Calculado como el cociente de la suma de la tesorería más las inversiones financieras a corto plazo entre el pasivo corriente. Permite medir la capacidad de la Sociedad para hacer frente al pago de las deudas que vencen en el corto plazo de la forma más inmediata.

El "acid test" muestra la relación entre cuántos euros tiene la Sociedad en dinero efectivo y bienes o derechos financieros que se pueden convertir en líquidos ágilmente, con respecto a cada euro de endeudamiento financiero o no financiero que vence en el corto plazo. Cuanto mayor sea el resultado del ratio de solvencia, mayor será la suficiencia y fortaleza de la Sociedad para hacer frente al pago de deudas exigibles en el corto plazo, por el contrario, cuanto menor sea el resultado del ratio, menor será la capacidad de la Sociedad para hacer frente al pago de deudas exigibles en el corto plazo.

- Resultado de explotación antes de amortizaciones y deterioros (EBITDA):

Calculado como el resultado de explotación antes de dotación a la amortización del inmovilizado y deterioro y resultado por enajenaciones de inmovilizado.

El EBITDA proporciona un análisis del resultado de las operaciones antes de dotación a la amortización y deterioros y pérdidas del inmovilizado, como aproximación de la capacidad de una empresa para generar beneficios, considerando únicamente su actividad productiva. Cuando su resultado es positivo indica que se generan beneficios, por el contrario cuando su resultado es negativo indica que se generan pérdidas.

RATIO	FORMULA	CALCULO	RESULTADO 31/03/2018
Capitalizabilidad	Gastos de desarrollo / (Gastos de desarrollo + Gastos de investigación)	1.778.620 / (1.778.620 + 115.848)	0,94
Actividad científica	(Gastos de investigación + Gastos de desarrollo) / (Gastos totales de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias - Gastos Financieros - Gastos por Impuestos sobre Beneficios)	(115.848 + 1.778.620) / (3.021.343 - 350.054 - 41.406)	0,72
Solvencia	(Activo no corriente + Activo corriente) / (Pasivo no corriente + Pasivo corriente)	(26.668.139 + 32.352.699) / (15.731.550 + 10.005.728)	2,29
Liquidez	Activo corriente / Pasivo corriente	32.352.699 / 10.005.728	3,23
Acid Test	(Tesorería + Inversiones Financieras a corto plazo) / Pasivo corriente	(30.718.596 + 182.046) / 10.005.728	3,09
EBITDA	(Resultado de explotación - Dotación amortización - Deterioro y Perdidas del inmovilizado)	(-618.993) - (-34.463) + 0	-584.530

RATIO	FORMULA	CALCULO	RESULTADO 31/12/2017
Capitalizabilidad	Gastos de desarrollo / (Gastos de desarrollo + Gastos de investigación)	4.300.475 / (4.300.475 + 1.005.321)	0,81
Actividad científica	(Gastos de investigación + Gastos de desarrollo) / (Gastos totales de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias - Gastos Financieros - Gastos por Impuestos sobre Beneficios)	(1.005.321 + 4.300.475) / (10.089.571 - 816.494 - 55.042)	0,58
Solvencia	(Activo no corriente + Activo corriente) / (Pasivo no corriente + Pasivo corriente)	(24.913.645 + 36.130.093) / (17.915.474 + 8.696.243)	2,29
Liquidez	Activo corriente / Pasivo corriente	36.130.093 / 8.696.243	4,15
Acid Test	(Tesorería + Inversiones Financieras a corto plazo) / Pasivo corriente	(34.950.334 + 213.183) / 8.696.243	4,04
EBITDA	(Resultado de explotación - Dotación amortización - Deterioro y Perdidas del inmovilizado)	(-4.342.240) - (-826.738) - 0	-3.497.502

RATIO	FORMULA	CALCULO	RESULTADO 31/12/2016
Capitalizabilidad	Gastos de desarrollo / (Gastos de desarrollo + Gastos de investigación)	4.274.062 / (4.274.062 + 936.236)	0,82
Actividad científica	(Gastos de investigación + Gastos de desarrollo) / (Gastos totales de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias - Gastos Financieros - Gastos por Impuestos sobre Beneficios)	(936.236 + 4.274.062) / (10.990.731 - 936.883 - 31.575)	0,52
Solvencia	(Activo no corriente + Activo corriente) / (Pasivo no corriente + Pasivo corriente)	(21.268.770 + 28.475.457) / (19.418.941 + 7.596.508)	1,84
Liquidez	Activo corriente / Pasivo corriente	28.475.457 / 7.596.508	3,75
Acid Test	(Tesorería + Inversiones Financieras a corto plazo) / Pasivo corriente	(22.028.192 + 5.241.556) / 7.596.508	3,59
EBITDA	(Resultado de explotación - Dotación amortización - Deterioro y Perdidas del inmovilizado)	(-4.577.673) - (-852.682) - (-3.748)	-3.721.243

RATIO	FORMULA	CALCULO	RESULTADO 31/12/2015
Capitalizabilidad	Gastos de desarrollo / (Gastos de desarrollo + Gastos de investigación)	2.931.017 / (2.931.017+ 778.190)	0,79
Actividad científica	(Gastos de investigación + Gastos de desarrollo) / (Gastos totales de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias - Gastos Financieros - Gastos por Impuestos sobre Beneficios)	(778.190 + 2.931.017) / (8.854.384 - 652.517 - 36.952)	0,45
Solvencia	(Activo no corriente + Activo corriente) / (Pasivo no corriente + Pasivo corriente)	(18.050.330 + 22.680.560) / (7.841.016 + 5.296.927)	3,10
Liquidez	Activo corriente / Pasivo corriente	(22.680.560) / (5.296.927)	4,28
Acid Test	(Tesorería + Inversiones Financieras a corto plazo) / Pasivo corriente	(19.467.099 + 2.241.556) / (5.296.927)	4,10
EBITDA	(Resultado de explotación - Dotación amortización - Deterioro y Perdidas del inmovilizado)	(-232.933) - (-896.633) - (-24.271)	687.971

27. DOCUMENTOS INCORPORADOS POR REFERENCIA

Los siguientes documentos se incorporan por referencia al presente Documento de Registro:

- [Informe Anual de Gobierno Corporativo correspondiente al ejercicio 2017](#)
- Información financiera histórica:
 - [Cuentas anuales auditadas del ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2015](#)
 - [Cuentas anuales auditadas del ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2016](#)
 - [Cuentas anuales auditadas del ejercicio terminado el 31 de diciembre de 2017](#)
- [Información financiera intermedia relativa al primer trimestre del ejercicio 2018](#)

III. GLOSARIO

Acuerdo: significa el acuerdo de licencia en exclusiva firmado por ORYZON GENOMICS, S.A. y F. HOFFMANN-LA ROCHE, LTD el 28 de marzo de 2014, con efectos 1 de abril de 2014, relativo a dos (2) de las diecinueve (19) familias de patentes que la Sociedad tenía en ese momento en torno a la diana LSD1 y que finalizó en enero de 2018.

ADDF: significa la fundación norteamericana de lucha contra el Alzheimer *Alzheimer's Drug Discovery Foundation*.

AEMPS: significa la Agencia Española del Medicamento.

APMs: significa Medias Alternativas de Rendimiento, por sus siglas en inglés.

ANSM: significa la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*.

BPC: buenas prácticas clínicas

DCL: significa Demencia de Cuerpos de Lewy.

CEDE: significa la Confederación Española de Directivos y Ejecutivos.

CENIT: significa consorcios estratégicos nacionales de investigación técnica.

CNMV: significa Comisión Nacional del Mercado de Valores.

Código de Buen Gobierno: Significa el código de buen gobierno de las sociedades cotizadas, aprobado por el Consejo de la CNMV el 18 de febrero de 2015.

CROs: *Contract Research Organizations*, significa el conjunto de empresas proveedoras que proporcionan a Oryzon flexibilidad en la gestión de los gastos e inversiones y permite limitar o eliminar el nivel de gastos de la sociedad si fuera necesario.

Crystax: significa CRYSTAX PHARMACEUTICALS, S.L.

CTA: significa la Autorización de Inicio de Estudios Clínicos.

Documento de Registro: significa el presente documento que contiene la información relativa al emisor cuyo formato se ajusta al Anexo I del Reglamento (CE) nº 809/2004, de la Comisión, de 29 de abril de 2004 relativo a la aplicación de la Directiva 2003/71/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en cuanto a la información contenida en los folletos así como el formato, incorporación por referencia, publicación de dichos folletos y difusión de publicidad.

EA: significa enfermedad de alzhéimer.

EEUU: significa Estados Unidos de América.

EMA: significa Agencia Europea del Medicamento, por sus siglas en inglés.

Emisor: significa ORYZON GENOMICS, S.A.

EMRR: significa esclerosis múltiple remitente recidivante.

ESMA: significa European Securities and Markets Authority.

Estatutos Sociales: significa los estatutos sociales de ORYZON, cuyo texto refundido fue aprobado por la Junta General de accionistas en su reunión celebrada el 2 de octubre de 2015, modificado por última vez con fecha 4 de abril del 2018.

Factores de Riesgo: significa los factores de riesgo que se enumeran en la sección II del presente documento relativa a los factores de riesgo.

FDA: significa la autoridad regulatoria norteamericana Food and Drug Administration.

FDCA: significa la Food, Drug and Cosmetics Act.

GSK: significa GlaxoSmithKline.

HDAC: significa deacetilasas de histonas, por sus siglas en inglés.

HDAC-1: significa la Histona Deacetilasa-1.

HDAC-2: significa la Histona Deacetilasa-2.

Hitos de Desarrollo: significa los pagos por hitos de desarrollo con respecto a los Productos (tal como estos se definen en el Acuerdo).

I+D: significa la actividad de investigación y desarrollo.

ICJCE: significa Instituto de Censores Jurados de Cuentas de España.

IND: significa la Autorización de Nuevo Fármaco en Investigación tal y como ésta se define en la FDCA y en las regulaciones aplicables promulgadas por la FDA, o una solicitud equivalente en la agencia correspondiente en cualquier otro país o grupo de países, cuya presentación es necesaria para comenzar las pruebas clínicas de los Productos en seres humanos.

ILP: significa incentivo a largo plazo.

Indicación SNC: significa todos los usos en enfermedades de los Capítulos V y VI del Acuerdo (trastornos mentales y del comportamiento y enfermedades del sistema nervioso, respectivamente).

IPC: significa índice de precios al consumo.

KDMs: significa histona demetiladas.

Licencia en exclusiva: significa la licencia de todos los derechos comerciales a nivel mundial y para todas las indicaciones clínicas del compuesto ORY-1001 y sus compuestos de reemplazo que constituía el objeto del Acuerdo celebrado entre Roche y ORYZON.

Licencias Limitadas: significa licencias limitadas que se concedían a Roche bajo el Acuerdo celebrado entre ésta y ORYZON.

LMA: significa leucemia mieloide aguda.

LMA-MLL: significa leucemia con reordenamientos MLL, una variedad especialmente agresiva de la LMA.

LSD1: significa Demitelasas Especifica 1 de Lisinas.

MAO-B: significa mono amino oxidasa B.

MHRA: significa Agencia Británica del Medicamento.

OGDSL: significa ORYZON GENOMICS DIAGNÓSTICO, S.L.

ORYZON: significa ORYZON GENOMICS, S.A.

PCT: significa Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

PGC: significa el Plan General de Contabilidad aprobado por Real Decreto 1514/2007, de 16 de noviembre.

Política de Remuneraciones: significa la política de remuneraciones de los consejeros de ORYZON aplicable durante los ejercicios 2016, 2017 y 2018, aprobada por la Junta General Ordinaria celebrada el 29 de junio de 2016.

Primer Préstamo ADDF: significa el préstamo concedido en el año 2010 por la ADDF a la Sociedad por un importe acumulado de desembolsos de 300.0000 dólares de EEUU en el año 2015.

Programa: significa el programa inicial de desarrollo colaborativo de dos (2) años entre Oryzon, el Centro de Investigaciones Traslacionales y Clínicas y el centro de investigación y desarrollo de actividades de Roche en Norteamérica (situado en Nueva York).

Reglamento del Consejo de Administración: significa el reglamento del Consejo de Administración de ORYZON, cuyo texto refundido fue aprobado por el Consejo de Administración en su reunión celebrada el 2 de octubre de 2015, modificado por última vez con fecha 4 de abril del 2018.

Reglamento de la Junta General de Accionistas: significa el reglamento de la Junta General de accionistas de ORYZON, cuyo texto refundido fue aprobado por la Junta General de accionistas en su reunión celebrada el 2 de octubre de 2015, modificado por última vez con fecha 14 de junio de 2017.

Reglamento Interno de Conducta: significa el reglamento interno de conducta en los mercados de valores aprobado por el Consejo de Administración de ORYZON en su reunión celebrada el 2 de octubre de 2015, modificado por última vez con fecha 24 de octubre de 2016.

Retribución Fija: significa la remuneración consistente en una cantidad fija pagada a los miembros del Consejo de Administración de Administración de ORYZON que será determinada anualmente de forma individual por la Junta General de accionistas de la Sociedad para el ejercicio social en el que se adopte.

Roche: significa la multinacional farmacéutica F. HOFFMANN-LA ROCHE, LTD.

SCLC: significa cáncer de pulmón de células pequeñas.

Segundo Préstamo ADDF: significa el préstamo concedido y desembolsado en el año 2015 por la ADDF a la Sociedad por un importe de 270.0000 dólares de EEUU.

Sociedad: significa ORYZON GENOMICS, S.A.

SPMS: significa esclerosis múltiple progresiva secundaria.

Tercer Préstamo ADDF: significa el préstamo concedido y desembolsado en el año 2017 por la ADDF a la Sociedad por un importe de 300.0000 dólares de EEUU.

THDA: significa trastorno hiperactivo y de déficit de atención

UE: Unión Europea.

En Madrid, a 23 de julio de 2018

Fdo.: D. Carlos Manuel Buesa Arjol
Apoderado de Oryzon Genomics, S.A.