

## A LA VANGUARDIA DE LA EPIGENÉTICA

### Descripción de Oryzon Genomics

Oryzon es una empresa biofarmacéutica de fase clínica. Con sede en Barcelona y más de 30 empleados, es el líder europeo en el desarrollo de terapias basadas en epigenética. La compañía fue fundada en 2001. El modelo empresarial de Oryzon consiste en desarrollar sus candidatos a fármacos patentados hasta la fase clínica II para después buscar establecer acuerdos con compañías farmacéuticas capaces de proporcionar know-how respecto a fases posteriores de desarrollo clínico, legislación/regulación y comercialización, así como recursos financieros.

### Cartera de proyectos centrada en oncología y Alzheimer

Por lo que se refiere a su pipeline o cartera de proyectos, sus compuestos se encuentran en las fases clínica y pre-clínica del desarrollo de medicamentos, destacando: (i) Un compuesto en fase I/IIA en oncología, ORY-1001, un inhibidor LSD1 muy potente al que se ha concedido la designación de medicamento huérfano por la EMA para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Este programa oncológico fue licenciado en 2014 a Roche (*upfront* e hito clínico inicial de US\$ 21m + potenciales *milestones*, comerciales y de ventas que podrían superar los US\$ 500m); (ii) Un segundo compuesto, ORY-2001, que se espera que entre en desarrollo clínico en 2016 para el tratamiento del Alzheimer, y en fase preclínica para la enfermedad de Huntington.

### Las noticias de su *pipeline*, principales catalizadores en el corto plazo

Entre las noticias que podrían servir de catalizador del valor a corto plazo destacamos los siguientes: (i) inicio del reclutamiento de la fase IIa del ORY-1001 a principios de 2016; (ii) inicio de la fase I del ORY-2001 a principios de 2016 con el inicio del reclutamiento, estudio de seguridad completado y diseño de una fase II. A medio plazo, subrayamos: (i) presentación de la compañía en el Nasdaq (objetivo cotizar en EE.UU. antes de 2 años, dependiendo de las condiciones del mercado); (ii) Potencial venta de la licencia del ORY-2001.

### Valoración de Oryzon: Alta rentabilidad potencial pero con alto riesgo

Dado su perfil de compañía biotecnológica, hemos decidido aplicar un descuento (VAN) sobre los flujos de caja esperados por sus proyectos en desarrollo (ORY-1001 y ORY-2001) ajustado por probabilidad de éxito. Este supuesto arroja un **valor de capital del Oryzon en el escenario base de Eur 131,8m, lo que supone una valoración por acción de Eur 4,6/acc.** Nuestro escenario optimista (con una mayor probabilidad de éxito para ORY-1001 y para ORY-2001) supone que el valor del capital de Oryzon podría alcanzar los Eur 157,5m (Eur 5,5/acc), mientras que en el escenario pesimista (con una menor probabilidad de éxito), el valor se reduce hasta los Eur 106,8m (Eur 3,7/acc).

### Riesgos ligados al potencial fracaso en el desarrollo de los compuestos

La actividad biofarmacéutica es un negocio con un riesgo inherente alto. Los 3 principales riesgos identificados son: (i) las moléculas en desarrollo podrían no mostrar niveles clínicamente significativos de eficacia en los ensayos en curso o futuro, lo que se traduciría en un incremento potencial del riesgo de fracaso; (ii) Oryzon no dispone de ingresos recurrentes (sus únicos ingresos actuales provienen de los *milestones* que vaya ingresando según el acuerdo con Roche), lo que hace especialmente difícil elaborar estimaciones a corto plazo sobre los resultados de la compañía; (iii) aunque estimamos que la compañía mantiene recursos suficientes para financiar su actividad en los próximos dos años (2016-2017), no es descartable que en el medio plazo la compañía pueda volver a recurrir a los mercados de capitales para continuar con el desarrollo clínico de sus moléculas, lo que supone un riesgo de dilución relevante a medio plazo.

Oryzon Genomics	
DATOS DE LA COMPAÑÍA	
TICKER	ORY SM / ORY.MC
PRECIO	3,90
SECTOR	BIOTECNOLOGÍA
Nº DE ACCIONES (M)	28,5
CAPITALIZACIÓN (Eur M)	111,1
FREE FLOAT	30%

DATOS FINANCIEROS CLAVE (Eur)				
	2013	2014	2015E	2016E
VENTAS (M)	0,04	13,12	4,59	10,00
EBITDA (M)	-0,24	11,66	0,70	1,81
EBIT (M)	-1,17	10,74	-0,23	0,88
BDI (M)	-1,80	6,65	-1,01	0,35
ROE (%)	-3,9%	58,1%	-4,9%	1,3%
DATOS POR ACCIÓN (Eur)				
	2013	2014	2015E	2016E
DPA	0,00	0,00	0,00	0,00
BPA	-0,08	0,28	-0,04	0,01
VLPA	0,38	0,59	0,96	0,93
RATIOS DE VALORACIÓN A Eur 3,90/acc				
	2013	2014	2015E	2016E
P/E (X)	-51,2	13,8	-109,7	319,6
EV/EBITDA (X)	-437,3	9,8	148,1	62,9
P/VL (X)	10,2	6,6	4,1	4,2

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Descripción e historia de Oryzon Genomics .....	3-5
2. Cartera de proyectos ( <i>pipeline</i> ) de la compañía .....	5-8
3. Epigenética: Mapa competitivo .....	8-9
4. Valoración de Oryzon .....	9-14
5. Riesgos potenciales para la valoración .....	14-15
6. Flujo de noticias esperado en los próximos 2-3 años .....	15
7. Evolución de resultados pendiente del cobro de <i>milestones</i> .....	15-17
8. Posición financiera para atender casi dos años de I+D .....	17-18
9. Modelo de ventas ORY-1001 y ORY-2001 .....	19
10. Estados financieros .....	20
<b>ANEXO 1:</b> Epigenética: Concepto y desarrollo .....	21-22
<b>ANEXO 2:</b> El mercado mundial de oncología .....	22-25
<b>ANEXO 3:</b> El potencial del Alzheimer .....	26-28

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

## 1. DESCRIPCIÓN E HISTORIA DE ORYZON GENOMICS

### Origen e historia de Oryzon

Oryzon es una empresa biofarmacéutica de fase clínica. Con sede en Barcelona y 30 empleados, es el líder europeo en el desarrollo de terapias basadas en epigenética. La compañía fue fundada en 2001 por Tamara Maes y Carlos Buesa.

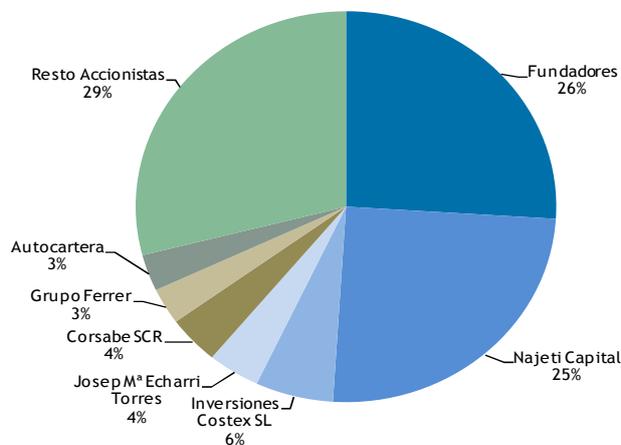
Desde su fundación hasta 2008, la empresa centró sus esfuerzos en desarrollar un modelo empresarial de diagnóstico genómico, proporcionando servicios genómicos a la industria farmacéutica en Europa. En 2008, a través de la adquisición de Crystax Pharmaceuticals, la compañía inició sus programas de descubrimiento de fármacos en oncología y enfermedades neurodegenerativas, centrándonos en el Alzheimer y en los cánceres hematológicos.

### Accionariado estable

Tras la reciente ampliación de capital llevada a cabo por la compañía por valor de Eur 16,5m (mediante la emisión de 4,9m de acciones con un valor unitario de Eur 3,39), los fundadores de Oryzon, Buesa y Tamara Maes, mantienen una participación del 26%, mientras que el fondo Najeti Capital posee el 25% y Costex el 6%. El núcleo duro de Oryzon ha adquirido un compromiso de *lock up* (no vender) que va desde los 12 meses en el caso de los fundadores a los 6 meses en el de Najeti y el accionista Josep María Echarri (4%). En general, no apreciamos un riesgo significativo en cuanto a potencial presión vendedora con esta estructura.

La compañía comenzó a cotizar en el mercado continuo mediante *listing* (colocación directa en bolsa) del 100% de sus acciones el pasado 14 de diciembre a un precio de Eur 3,39/acc (valor del capital de Eur 96,5m), con el objetivo de tener acceso al mercado de capitales de cara a la realización de futuras ampliaciones de capital con las que captar fondos para financiar su crecimiento e internacionalización. Además, la compañía mantiene como objetivo cotizar en el Nasdaq (EE.UU.), el mercado "natural" de las empresas tecnológicas, antes de dos años.

### ESTRUCTURA ACCIONARIAL DE ORYZON



Fuente: Oryzon.

## Estrategia de la compañía

El modelo empresarial de Oryzon consiste en desarrollar sus candidatos a fármacos patentados hasta la fase clínica II y después busca establecer acuerdos con compañías farmacéuticas capaces de proporcionar *know-how* respecto a fases posteriores de desarrollo clínico, legislación/regulación y comercialización, así como recursos financieros. En algunos casos especiales (enfermedades huérfanas), la empresa puede mantener su opción para llevar a cabo el desarrollo completo de sus programas.

En este sentido, Oryzon aprovecha sus relaciones con la amplia comunidad de investigación para hacer avanzar su plataforma científica epigenética y su estrategia de desarrollo de productos. Estas colaboraciones de investigación son aportaciones importantes al crecimiento de la cartera de proyectos de la compañía, y continúan proporcionando *know-how* para la compañía de manera económica. De este modo, la compañía ha participado y participa en distintos proyectos de colaboración como:

- **Eurostars 2015-2017:** Oryzon es el líder de un Proyecto Eurostars denominado EMTherapy “Therapeutic use of epigenetic modulators in oncological and neurodegenerative disease” que está destinado al desarrollo de compuestos nuevos que cambien la regulación epigenética en diferentes enfermedades, tanto neurodegenerativas (Alzheimer) como oncológicas. El consorcio está formado por Oryzon, 4SC de Alemania e INVENTIVA de Francia.
- **Eurostars 2013-2015:** Oryzon es el líder de un Proyecto Eurostars con la Universidad de Manchester (Reino Unido) denominado EPILETH para las innovaciones epigenéticas en terapias de leucemia. EPILETH es un proyecto a 2 años centrado en el desarrollo clínico de un nuevo inhibidor de Demetilasa-1 específico de lisinas. Los participantes en este proyecto han producido abundantes datos biológicos e inhibidores de LSD1 potentes y refinados. Es necesaria una evaluación clínica de la inhibición LSD1 como estrategia terapéutica de manera más general en la malignidad mielóide. El presupuesto de este Consorcio es Eur 1,7m.
- **Repro-Train 2013-2015:** Oryzon participa en el FP7 REPRO-TRAIN europeo: “Reproductive Biology Early Research Training network”. En este proyecto, ORYZON lleva a cabo un enfoque epigenético al desarrollo de nuevas terapias para el cáncer de testículos.
- **DDPDGenes 2013-2015:** Oryzon participa en el proyecto FP7 europeo DDPDGENES: “Identification of genes important for human midbrain dopamine neuron development and Parkinson’s disease” conjuntamente con Cambridge University, Karolinska Institutet y l’ École Polytechnique Fédérale de Lausanne.
- **Proyecto MIND 2008-2012:** Oryzon ha sido socio en MIND, un proyecto español de investigación multidisciplinar para el desarrollo de una aplicación de nuevas tecnologías, para avanzar en el tratamiento integral y personalizado del Alzheimer y para otras demencias relacionadas con esa enfermedad. El Consorcio MIND consta de 12 compañías y 35 centros de investigación públicos en España. El presupuesto total del proyecto es de más de Eur 27m.

EL ANÁLISIS DE

 **Oryzon Genomics**

- **Proyecto DENDRIA 2009-2013:** Oryzon ha sido socio del consorcio DENDRIA: «Innovative solutions aimed at accelerating novel drug discovery and development for nervous system pathologies», que está destinado a implantar nuevos enfoques experimentales y tecnológicos en la búsqueda de compuestos candidatos para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso. El Consorcio DENDRIA consta de 12 compañías y 24 centros de investigación. El presupuesto total del proyecto es de más de Eur 20m. Oryzon desarrolla medicamentos innovadores para la enfermedad de Huntington dentro de este programa.
- **Alzheimer Drug Discovery Foundation 2011-2013:** Oryzon recibió una ayuda de US\$ 0,3m de la ALZHEIMER DRUG DISCOVERY FOUNDATION (USA) para el desarrollo de nuevas terapias para el Alzheimer basadas en la epigenética.
- **Alzheimer Drug Discovery Foundation 2015-2016:** Oryzon ha recibido una ayuda de US\$ 0,27m de la ALZHEIMER DRUG DISCOVERY FOUNDATION (USA) para el desarrollo preclínico de ORY-2001, un modificador epigenético para el tratamiento del Alzheimer.
- **Programa INNPACTO 2012-2014:** Oryzon interviene en varios proyectos financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad a través del subprograma INNPACTO, que incluye una financiación FEDER, junto con varias empresas nacionales en cada uno de los proyectos respectivos del consorcio. Estos proyectos son: POLYFARMA "New Therapies for Parkinson" (IPT- 2011-1048-900000); HUMANFARMA "Translational Drug Discovery: Directly in patient samples" (IPT- 2011-0904-900000); HEMAFARMA "Pharmaceutical developments against hematologic cancers classified as rare diseases based in apoptosis approaches" (IPT- 2012-0673-010000).

En cuanto a su estrategia terapéutica, ésta consiste en tratar las causas subyacentes de las enfermedades oncológicas y neurodegenerativas, teniendo como diana la Demetilasa 1 específica de lisinas (LSD1, también conocida como KDM1A). La LSD1 es una enzima modificadora de histonas que elimina grupos metilo, actuando como «borradora», y regulando por ello la expresión de muchos genes importantes en el inicio y progresión de enfermedades como el cáncer y trastornos neurodegenerativos.

## 2. CARTERA DE PROYECTOS (PIPELINE) DE LA COMPAÑÍA

Por lo que se refiere a su *pipeline* o cartera de proyectos, tal y como se refleja en la tabla que figura más abajo, sus compuestos se encuentran en las fases clínica y preclínica del desarrollo de medicamentos, destacando:

- Un compuesto en fase I/IIA en oncología, ORY-1001, un inhibidor LSD1 muy potente al que se ha concedido la designación de medicamento huérfano por la EMA para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Este programa oncológico fue licenciado en 2014 a Roche.
- Un segundo compuesto, ORY-2001, que se espera que entre en desarrollo clínico en 2016 para el tratamiento del Alzheimer. A su vez se centra en otro tipo de demencias, como la enfermedad de Huntington, donde se encuentra en fase preclínica.
- Programas adicionales en otras indicaciones oncológicas.

### PIPELINE DE ORYZON

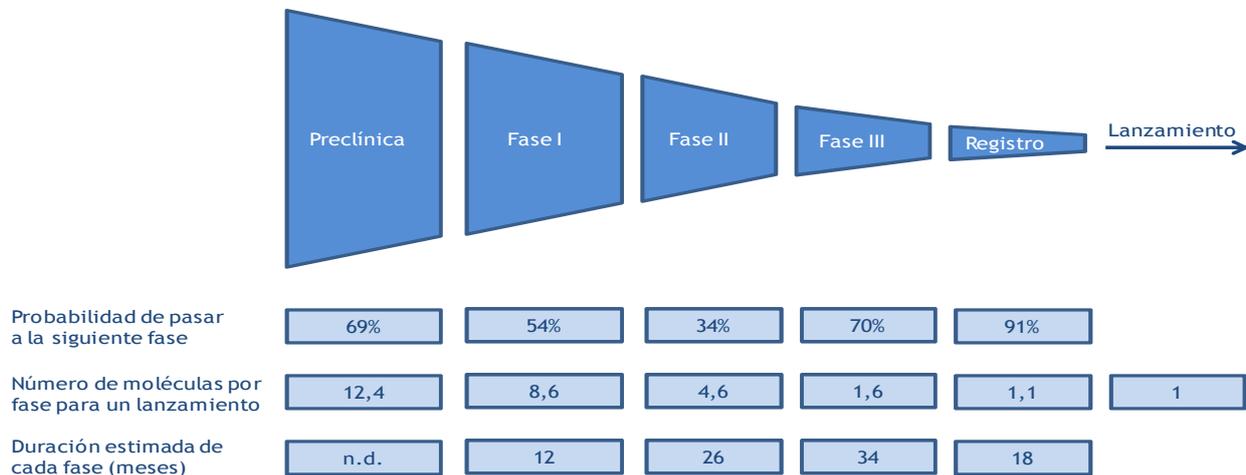
Indicación	Objetivo	Productos	Descubrimiento	H2L	Lead Optimiz.	Fase Pre-clínica	Fases Ensayos Clínicos			Socio
							I-IIA	IIB	III	
Cáncer (leucemias/tumores sólidos)	LSD-1	ORY-1001								Roche
Alzheimer/Parkinson/demencias	LSD-1/MAO-B	ORY-2001								
Enfermedad de Huntington	LSD-1/MAO-B	ORY-2001								
Cáncer	Otros KDMs									
Cáncer	HMTs									
Otras Indicaciones	LSD-1									

Fuente: Oryzon y elaboración propia.

Los ensayos clínicos tienen tres fases de desarrollo principales. La duración de cada fase varía dependiendo de la rapidez con la que se vayan alcanzando los objetivos establecidos para cada una de ellas, sin que obviamente se tenga ninguna garantía sobre el éxito del compuesto y por lo tanto si va a ser un generador de ingresos:

- **Fase I:** determina la seguridad del compuesto y se aplica a un número reducido de personas (entre 20 y 80). Esta fase representa por lo general aprox. 10% de los gastos de I+D. En promedio, entre 80% y 90% de los compuestos en esta fase fracasan.
- **Fase II:** investiga la eficacia y la seguridad del compuesto en los pacientes afectados por la enfermedad que tienen la intención de tratar. En este caso, el número de pacientes por lo general se eleva a 100 a 200, mientras que los gastos de I+D representan el 20-25% del total. La probabilidad de éxito (para pasar a la siguiente fase) por lo general se sitúa en el 50%-60%.
- **Fase III:** una vez que se demostró la eficacia del compuesto, esta fase tiene como objetivo demostrar los beneficios del compuesto en comparación con otros tratamientos existentes, en combinación con otros compuestos o como agente único, en una muestra mucho mayor de pacientes. El número de pacientes estudiados variará de acuerdo a la enfermedad que el compuesto va a tratar. Esta fase puede representar entre el 30% y el 35% de los gastos de I+D. Por lo general, la probabilidad de éxito en esta etapa es superior al 70%.

### FASES EN EL DESARROLLO DE UNA MOLÉCULA



Fuente: Nature Review Drug Discovery Volume 9. March 2010.

#### ORY-1001: El primero de la clase

Se trata del compuesto de Oryzon en fase más avanzada. En la actualidad se encuentra en fase I/IIa para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda tras haber conseguido la aprobación del ensayo clínico por la Agencia del Medicamento de España y del Reino Unido en 2013. Se trata del primer inhibidor de LSD-1 aprobado para estudios clínicos en humanos en todo el mundo.

En agosto del 2013 el compuesto recibió la denominación de fármaco huérfano por parte de Agencia Europea del Medicamento. Los medicamentos huérfanos son fármacos para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades raras. Se trata de medicamentos no desarrollados ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, ya que van destinados a un reducido grupo de pacientes, y que, sin embargo responden a necesidades de salud pública. En la Unión Europea, las enfermedades raras son enfermedades que tienen una prevalencia de no más de cinco personas por cada 10.000 habitantes. En Japón, éstas son las enfermedades que no afectan más de cuatro personas por cada 10.000 habitantes. En Australia, éstas son las enfermedades que no afectan más de 1,2 personas por cada 10.000 habitantes. Sin embargo, en los Estados Unidos, este límite alcanza 200.000 personas afectadas por una enfermedad clasificada como enfermedad rara. Esta designación concede a su titular un derecho de comercialización exclusivo de diez años en la UE.

En el caso de la leucemia mieloide aguda (también conocida como leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia granulocítica aguda o LMA) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos. Este tipo de leucemia representa el 40% de todas las leucemias en el mundo occidental. Su incidencia en nuestro país se estima en 15 nuevos casos por millón de habitantes y año.

En abril de 2014, Oryzon firmó un acuerdo global de licencia de este medicamento con Roche para el uso de ORY-1001 y sus *backups* para oncología y otras indicaciones terapéuticas. Según el acuerdo, Oryzon acabará los estudios clínicos en marcha de fase I y IIa, tras lo cual Roche tendrá las responsabilidades de continuar el desarrollo clínico hasta la comercialización cubriendo todas las inversiones adicionales. Por

## EL ANÁLISIS DE Oryzon Genomics

otra parte, se firmó un acuerdo de colaboración en I+D entre Oryzon y Roche para intentar desarrollar medicamentos similares en otros campos de la oncología y la hematología mediante la epigenética.

El acuerdo supuso un ingreso por *upfront* (pago a la firma) y por un hito clínico de US\$ 21m. Además se establecieron una serie de hitos de desarrollo (*milestones*), comerciales y de ventas que podrían superar los US\$ 500m, así como unos *royalties* sobre ventas que llegan a alcanzar los dos dígitos.

En la actualidad el compuesto ya ha iniciado la extensión de la fase I (denominada fase IIa) tras haber concluido la fase I en la que el medicamento mostró: (i) excelente perfil farmacocinético y de seguridad (sin eventos adversos relacionados con el fármaco), (ii) demostración de impacto en la diana farmacéutica; (iii) la dosis máxima recomendada (DMR). La fase IIa busca evaluar de forma preliminar signos de eficacia del compuesto en un estudio que incluirá 9 hospitales europeos (4 en España, 3 en Francia y 2 en Reino Unido).

### ORY-2001: Atacando un mercado con un alto potencial

La segunda molécula más avanzada en cuanto a su nivel de desarrollo es ORY-2001. Actualmente, con la fase preclínica terminada, se espera inicie un ensayo en fase I a principios de 2016.

La molécula, basada en la inhibición de LSD-1, ha mostrado en modelos animales de ratón, que es capaz de detener el curso de la enfermedad, parando el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria. Esto es importante porque la molécula no se centra en mejorar los síntomas sino en detener la progresión. Cabe señalar que en la actualidad no existe una cura para esta enfermedad por lo que el mercado potencial para un fármaco eficaz es elevadísimo. En 2011, el mercado farmacéutico en la enfermedad del Alzheimer fue de US\$ 5.800m y se espera que crezca hasta los US\$ 14.500m en 2020 (excluyendo nuevos tratamientos y todas las otras formas de demencia). En la fase preclínica, el fármaco se ha administrado de forma oral durante periodos largos (más de 4 meses) sin problemas de seguridad.

El ORY-2001 ha mostrado también actividad en otras enfermedades del sistema nervioso como la enfermedad de Huntington y otras.

### 3. EPIGENÉTICA: MAPA COMPETITIVO

Oryzon es la compañía que tiene el portfolio de patentes más amplio en el campo de LSD-1. Actualmente la compañía dispone de 19 familias de patente (8 ya concedidas en EE.UU. y 2 con notificación de concesión):

- 10 patentes de producto (NCEs). La licencia de Roche solo comprende 2 de éstas 10 familias de patente producto.
- 8 patentes sobre usos terapéuticos de LSD-1i.
- 1 patente sobre biomarcadores asociados a LSD-1.

Actualmente existen otras compañías farmacéuticas con actividad en el campo de LSD-1, destacando GSK (con un compuesto en fase I), Takeda, Imago Therapeutics y Salaris Pharmaceuticals (con moléculas en fase preclínica cada una de ellas). Dentro de las biofarmacéuticas pequeñas, Oryzon, Epizyme y Constellation son las únicas con más de un producto en desarrollo clínico.

## MAPA COMPETITIVO ONCOLOGÍA EN EPIGENÉTICA

Compañía	Compuesto	Descripción	Indicación	Estado
Resverlogix	RVX-208	BET bromodomain inhibitor	Arteroesclerosis	Fase II
Acetylon Pharmaceuticals	Rocilinosat (ACY-1215) lic. Celgene	Oral selective histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitor	Mieloma Múltiple	Fase I/II
Incyte Corporation	INC8054329	BET bromodomain inhibitor	Leucemia Mielóide	Fase I
Oryzon Genomics	ORY-1001 lic. Roche	Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) inhibitor	Leucemia Mielóide Aguda	Fase I/II
	ORY-2001	LSD1-MAOB dual inhibitor	Alzheimer	Preclínica
Constellation Pharmaceuticals	CPI-1205	EZH2 inhibitor	Linfoma	Fase I
	CPI-0610	BET bromodomain inhibitor	Linfoma Progresivo	Fase I
	CPI-0610	BET bromodomain inhibitor	Leucemia Aguda, síndrome mielodisplásico, neoplasias mieloproliferativas	Fase I
	CPI-0610	BET bromodomain inhibitor	Mieloma Múltiple	Fase I
Epizyme	EPZ-6438 Tazemetostat	EZH2 inhibitor	Linfoma Non-Hodgkin célula B	Fase I/II
	EPZ-6438 Tazemetostat	EZH2 inhibitor	Sarcoma Sinovial	Preclínica
	EPZ-5676 lic. Celgene	Histone methyltransferase DOT1L inhibitor	Leucemia mielóide-linfoide	Fase I/II
Glaxo-SmithKline	GSK2879552	LSD1 inhibitor	Cáncer de Pulmón Célula Pequeña	Fase I
	GSK2879552	LSD1 inhibitor	Leucemia Mielóide Aguda	Fase I
	GSK525762	BET bromodomain inhibitor	Tumores incluyendo NUT carcinomas	Fase I
	GSK2816126	EZH2 inhibitor	Linfomas incluyendo aquellos con mutaciones EZH2	Fase I
Merck (comprado por Oncoethix)	OTX015	BET bromodomain inhibitor	Tumores Hematológicos	Fase I
Tensha Therapeutics	TEN-010	BET bromodomain inhibitor	Tumores incluyendo NUT carcinomas	Fase I
Forum Pharmaceuticals Inc.	FRM-0334	HDAC inhibitor	Demencia con Mutación Granulina	Fase II

Fuente: BCIQ, BioCentury Archives, Clinicaltrials.gov.

En el área de tratamiento de sistema nervioso central, la competencia es menor (tan sólo 3 moléculas en desarrollo en el ámbito de la epigenética), aunque cabe señalar que dos de ellas (los compuestos de Resverlogix y de FORUM Pharmaceuticals) se hallan en una fase más avanzada de sus estudios clínicos (actualmente en fase II).

## MAPA COMPETITIVO SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EPIGENÉTICA

Compañía	Compuesto	Descripción	Indicación	Estado
Resverlogix	RVX-208	BET bromodomain inhibitor	Alzheimer	Planificada Fase II
Oryzon Genomics	ORY-2001	LSD1-MAOB dual inhibitor	Alzheimer y otras demencias	Preclínica
FORUM Pharmaceuticals Inc.	FRM-0334	HDAC inhibitor	Demencia frontotemporal	Fase II
Rodin Therapeutics	Rod144	HDAC2 selective inhibitor	Alzheimer	Preclínica

Fuente: Oryzon.

## 4. VALORACIÓN DE ORYZON

### Método de valoración: VAN

Creemos que el método más acertado para valorar Oryzon, dado su perfil de compañía biotecnológica, es aplicar un descuento (VAN) sobre los flujos de caja esperados por sus proyectos en desarrollo ajustado por probabilidad de éxito.

Para llevar a cabo esta valoración hemos tenido en cuenta las siguientes asunciones:

- Hemos tenido en cuenta únicamente sus dos moléculas más desarrolladas (ORY-1001 y ORY-2001), ya que consideramos que el resto de su pipeline se encuentra en fases muy iniciales de desarrollo y por tanto la probabilidad de fracaso es muy alta.

EL ANÁLISIS DE

 **Oryzon Genomics**

- Para ORY-2001 hemos tenido en cuenta que la compañía continúa con el desarrollo del compuesto hasta la fase clínica II vendiendo después la licencia a un tercero. Para ello, hemos tomado como referencia la venta de la licencia de BNC375, una molécula en preclínica para el tratamiento del Alzheimer que fue vendida por la compañía australiana Bionomics a Merck en junio de 2014 por valor total de hasta US\$ 526m (incluyendo un *upfront* de US\$ 20m), aunque sería previsible que un acuerdo ya en fase II tuviera un valor bastante superior.
- En cuanto a las indicaciones valoradas, hemos tenido en cuenta la fase I/IIa para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda de ORY-1001 y las fases preclínicas para el tratamiento del Alzheimer y de la enfermedad de Huntington de ORY-2001.
- Para calcular los ingresos previstos hemos asumido:
  - Oryzon no mantiene los derechos de comercialización en ninguna zona geográfica (siguiendo el esquema del acuerdo con Roche para ORY-1001), con lo que el total de sus ingresos futuros provendrán del cobro de *royalties* así como de *upfronts* y *milestones*.
  - Hemos estimado que estos *royalties* ascenderán al 15% de las ventas del producto (la compañía sólo ha indicado que los *royalties* sobre ventas alcanzan los dos dígitos).
  - Con respecto a los *milestones*: (i) en el caso de ORY-1001, dado que se desconoce el desglose de los mismos y el calendario previsible, hemos asumido que del total de los US\$ 500m de *milestones* anunciados, aproximadamente 2/3 corresponderían a la fase de desarrollo (incrementándose a medida que el producto alcance fases más avanzadas) y el resto serían comerciales y de ventas que se obtendrían una vez que el compuesto estuviera en mercado; (ii) en el caso de ORY-2001, hemos asumido el mismo esquema.
  - Para estimar la posible fecha de lanzamiento de los compuestos, hemos tenido en cuenta la duración media de cada fase de los ensayos clínicos que establece Nature Review Drug Discovery (Volumen 9, Marzo 2010). En función de ellos, asumimos que el ORY-1001 podría comenzar a comercializarse en 2022, mientras que el ORY-2001 lo haría en 2025 para Alzheimer. En el caso de la enfermedad de Huntington, consideramos que al tratarse de un fármaco huérfano, los plazos de desarrollo podrían ser menores, con lo que asumimos que podría estar en mercado en 2024 según nuestras estimaciones.
  - Hemos tenido en cuenta la comercialización de los productos en los 3 mercados farmacéuticos más importantes (Europa, EE.UU. y Japón representan cerca del 80% del mercado farmacéutico mundial).
  - El cálculo de las ventas estimadas para cada producto se basa en calcular un volumen de pacientes potenciales en base al grado de prevalencia de cada una de las enfermedades (según los datos de Globocan 2012) y aplicar una cuota de mercado objetivo.
  - En cuanto a los precios, se han calculado sobre la base del coste de tratamientos actuales para cada una de las indicaciones, diferenciando entre EE.UU. y Europa donde tradicionalmente el precio suele ser menor: (i) En el caso de ORY-1001, se ha tenido en cuenta el coste de Vidaza (del laboratorio suizo Celgene) al que le hemos aplicado una prima del 30% por tratarse de un medicamento *first in class*, es decir, representa una nueva familia de medicamentos. Por tanto hemos asumido un coste de Eur 26.750/paciente/año en EE.UU. y de Eur 23.250/paciente/año para Europa.; (ii) En el caso de ORY-2001 en Alzheimer, nos hemos fijado en Donepezil-Aricept (de Wyeth/Pfizer), asumiendo un precio de Eur 1.500/paciente/año en

EL ANÁLISIS DE  
 **Oryzon Genomics**

EE.UU. y de Eur 1.000/paciente/año en Europa. Para la indicación de Huntington, hemos tomado como referencia la Xenazina (de Lundbeck). Así, asumimos un coste de Eur 12.320/paciente/año en EE.UU. y en Eur 9.300/paciente/año para Europa.

- Hemos asumido un periodo de 5-6 años para alcanzar el pico de ventas para cada uno de los productos y para cada una de las indicaciones.
- El resto de asunciones son las siguientes:
  - Oryzon no incurre en gastos de marketing y comercialización, ya que son asumidos por el correspondiente socio adquiriente de la licencia (por Roche en el caso de ORY-1001).
  - La compañía asume los gastos de desarrollo hasta la fase II de ORY-2001 (para ORY-1001 son asumidos por Roche) más los gastos de administración y personal. Hemos estimado que la compañía necesitará unos Eur 40m para alcanzar y concluir la fase II en ORY-2001.
  - El flujo de caja obtenido con cada proyecto se ajusta por una probabilidad de éxito asignada a cada una de las indicaciones (a fases más iniciales de desarrollo, menor probabilidad de éxito). En el caso de ORY-1001 hemos asumido una probabilidad de éxito del 25%, algo menor a la probabilidad de éxito media en esta fase (30-35%) debido a la fase inicial de la misma en que se encuentra. En el caso de ORY-2001, hemos utilizado una probabilidad de éxito del 12% para Alzheimer, en línea con la media del consenso de mercado para una fase I (aunque aún no se ha iniciado esta fase, asumimos que lo hará a principios del año que viene tras haber finalizado la fase preclínica), y del 8% en Huntington al tratarse de una fase preclínica.
  - Hemos tenido en cuenta los flujos de caja que estimamos pueda obtener la compañía con ambos proyectos hasta el vencimiento de sus respectivas patentes. A partir de entonces, asumimos un valor terminal en base a una tasa de crecimiento a perpetuidad (g) del -1% para recoger el impacto de la pérdida de la patente.
  - Para descontar los flujos hemos asumido una tasa de descuento del 9% en el caso de ORY-1001 y del 15% en el caso de ORY-2001. Generalmente la tasa de descuento disminuye en función del grado de madurez de las compañías. Mientras una *start-up* o una empresa que esté en fase de descubrimiento de moléculas afronta una tasa de descuento por encima del 20%, una compañía con moléculas ya en estudios clínicos puede usar una tasa menor. Cuando una compañía ya tiene un proyecto en mercado, la tasa ya se sitúa generalmente cerca del nivel de una gran farmacéutica (entre un 8% y un 10%). Por este motivo hemos asumido una tasa menor para ORY-1001, dado que el desarrollo del proyecto a partir de la fase II corresponderá a Roche, una gran multinacional farmacéutica.

En función de estas asunciones hemos obtenido un valor de empresa de la compañía de Eur 121,6m, a lo que le hemos sumado la posición de caja neta con la que esperamos cierre el ejercicio 2015 (Eur 10,2m). Todo ello arroja un valor del capital de Oryzon de Eur 131,8m, o lo que es lo mismo Eur 4,6/acc.

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

**VAN DE LOS PROYECTOS**

Producto	Indicación	Estado	Prob. de éxito (%)	VAN (Eur)	VE/acc. (Eur)	%
ORY-1001	Leucemia Mieloide Aguda	Fase I/IIa	25%	78,8	2,77	65%
ORY-2001	Alzheimer	Preclínica	12%	38,0	1,33	31%
ORY-2001	Enfermedad de Huntington	Preclínica	8%	4,8	0,17	4%
<b>ORY-2001</b>				<b>42,8</b>	<b>1,50</b>	<b>35%</b>
<b>Total</b>				<b>121,6</b>	<b>4,27</b>	<b>100%</b>

Fuente: Elaboración propia.

**VALOR DEL CAPITAL**

Eur m	Valor Oryzon	Método
ORY-1001/ORY-2001	121,6	VAN compuestos
<b>Total Valor Empresa</b>	<b>121,6</b>	
(-) Deuda Neta 15E	-10,2	
(-) Minoritarios 15E	0,0	
<b>Total Valor Capital</b>	<b>131,8</b>	
Nº Acciones (m)	28,5	
<b>Valor Capital (Eur/acc.)</b>	<b>4,6</b>	

Fuente: Elaboración propia.

Es conveniente señalar que nuestra valoración es muy sensible a la probabilidad de éxito asignada a cada uno de los proyectos. Por este motivo, hemos decidido realizar un análisis de sensibilidad a variaciones en la probabilidad de éxito de los proyectos más desarrollados (ORY-1001 para leucemia mieloide aguda y ORY-2001 para el Alzheimer). De esta forma, en un escenario más conservador (asumiendo una probabilidad de éxito del 20% para ORY-1001 y del 9% para ORY-2001), el valor del capital de la compañía se reduciría hasta los Eur 106,8m o Eur 3,7/acc. Por otro lado, en el escenario más optimista (probabilidad de éxito del 30% para ORY-1001 y del 15% para ORY-2001), el valor del capital ascendería hasta Eur 157,5m, o lo que es lo mismo Eur 5,5/acc.

**ANÁLISIS SENSIBILIDAD A PROBABILIDAD DE ÉXITO**

	Prob. de éxito (%) ORY-1001	Prob. de éxito (%) ORY-2001 en Alzh.	Valor Empresa (Eur m)	Valor Capital	VC/acc. (Eur)	Dif. (%)
Escenario conservador	20%	9%	96,6	106,8	3,7	-20%
<b>Escenario base</b>	<b>25%</b>	<b>12%</b>	<b>121,6</b>	<b>131,8</b>	<b>4,6</b>	<b>-</b>
Escenario optimista	30%	15%	147,3	157,5	5,5	20%

Fuente: Elaboración propia.

Aunque nuestro método de valoración elegido ha sido el VAN de los dos principales compuestos en desarrollo por parte de la compañía, creemos que es necesario utilizar como referencia de comparación: (i) aquellos movimientos corporativos que se han producido recientemente en el sector en el ámbito de la epigenética; (ii) aquellas compañías comparables que cotizan en diversos mercados. En nuestra opinión, estos métodos de valoración no sirven para extrapolar un valor para Oryzon dado que en la mayoría de los casos no ofrecen múltiplos con los que comparar (por tratarse de compañías con estados financieros poco representativos).

**Operaciones corporativas en epigenética**

En los últimos meses se han adquirido tres compañías en el área de epigenética, que en nuestra opinión pueden servir de referencia:

- En diciembre de 2014, OncoEthix, una biotecnológica suiza, con un programa epigenético en fase I y sin pipeline adicional fue adquirida por Merck por US\$ 265m (cerca de Eur 250m) con un *upfront* de US\$ 110m (cerca de Eur 105m).

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

- En abril de 2015, Quanticel, una biotecnológica de San Diego (EE.UU.), con varios programas epigenéticos en fase preclínica fue adquirida por Celgene por US\$ 385m (cerca de Eur 360m) y un *upfront* de US\$ 100m (cerca de Eur 95m).
- En mayo de 2015, Epitherapeutics, una compañía danesa, con un único programa epigenético en fase preclínica fue adquirida por Gilead por US\$ 65m (cerca de Eur 60m).

#### OPERACIONES CORPORATIVAS RECIENTES EN EPIGENÉTICA

Compañía	Venta (US\$ m)	Upfront (US\$ m)	Campo	Indicación	Programas
Oncoethix	265	110	Epigenética	Cáncer	1 programa en fase I
Quanticel	385	100	Epigenética	Cáncer	Varios en preclínica
Epitherapeutics	-	65	Epigenética	Cáncer	1 programa en preclínica

Fuente: Oryzon.

Como se ha explicado anteriormente, creemos complicado extrapolar un valor para Oryzon en función de estas operaciones dada la falta de múltiples representativos a los que las mismas se han realizado.

#### Comparables cotizadas

Por lo visto hasta ahora, parece claro que los métodos tradicionales de valoración por múltiples comparables sí son aplicables a las compañías farmacéuticas tradicionales, pero no resulta tan claro en las compañías de biotecnología en las que, por lo general, los estados financieros no son representativos. La mayoría de ratios financieros que se pueden emplear en otros sectores, aquí tiene poco sentido emplearlos. El problema que tenemos es que la mayoría de los múltiples tienen en cuenta directa o indirectamente el beneficio contable o la caja generada, por lo que una empresa donde no se genera caja ni reporta beneficio contable de forma recurrente, tiene poco sentido aplicarle unos múltiples comparables.

En cualquier caso, hemos analizado algunos de los posibles comparables de Oryzon para ver que capitalización ofrecen compañías con un perfil similar. Para ello, hemos seleccionado varias compañías biotecnológicas que por indicación (centran su actividad en las áreas de oncología y del sistema nervioso central) o por el desarrollo clínico de sus programas (fases I-II) consideramos que son las más comparables. Entre ellas, destacaríamos especialmente tres, Epizyme, Mirati Therapeutics y Onxeo, ya que su espacio de actividad (epigenética) coincide con Oryzon.

Como se puede observar en la tabla siguiente, ninguna de estas compañías ofrece múltiples representativos, ya que todos ellos están ofreciendo actualmente cifras de EBITDA y beneficio neto negativas. Tan sólo podríamos extraer alguna reflexión utilizando el valor en libros. En este caso, utilizando la media de todas ellas (5x) y la media de las centradas en epigenéticas (2,9x), obtendríamos un rango de valoración de Oryzon de Eur 79,1-136,4m, aunque, como hemos comentado anteriormente, no creemos que esta medida sea representativa.

## PRINCIPALES COMPARABLES

Compañía	País	Foco de la Compañía	Capitalización (Eur m)	Ventas 2014 (Eur m)	EV/Ventas15E	EV/EBITDA 15E	PER15E	P/L15E
Epizyme	EE.UU.	Epigenética para oncología	635,9	39,1	183,1	-	-	3,8
Geron Corporation	EE.UU.	Inhibición telomerasa para cáncer	763,7	1,1	22,2	-	-	-
Mirati Therapeutics	EE.UU.	Inhibidores quinasa y HDAC para oncología	693,5	-	-	-	-	-
Stemline Therapeutics	EE.UU.	Eliminación células madre cancerígenas y SL-401 inmunoterapia	140,4	0,3	166,1	-	-	-
Verastem	EE.UU.	Eliminación células madre objetivo	79,3	-	-	-	-	0,9
Onxeo	Francia	Antibióticos citotóxicos y terapias HDAC	157,3	22,1	-	-	-	1,9
Transgene	Francia	Vacunas virus oncogénicos	101,0	11,8	12,5	-	-	3,9
Adamas Pharmaceuticals	EE.UU.	Desordenes del SNC crónicos	278,5	52,6	122,2	-	-	2,9
Bionomics	Australia	Oncología, neurología	149,2	13,1	29,0	-	-	5,1
Probiodrug	Alemania	Alzheimer	154,2	-	-	-	-	16,9
Promedio Biotecnológicas			315,3		89,2	-	-	5,0
Promedio Epigenética			495,6		183,1	-	-	2,9

Fuente: Oryzon, elaboración propia y Bloomberg para datos de consenso. Precios a 30/11/15.

## 5. RIESGOS POTENCIALES PARA LA VALORACIÓN

En nuestra opinión, los riesgos potenciales sobre nuestra valoración incluyen, pero no se limitan a, factores clínicos, regulatorios, comerciales y factores competitivos:

- **Clínico:** El desarrollo de fármacos es un negocio con un riesgo inherente alto. Los activos (ORY-1001, ORY-2001, o productos futuros), pueden no mostrar niveles clínicamente significativos de eficacia en los ensayos en curso o futuros. Esto se traduce en un potencial riesgo de fracaso, más alto cuando la molécula se encuentra en una fase menos avanzada de su desarrollo.
- **Regulador:** La capacidad de Oryzon o sus socios para comercializar sus medicamentos depende de la obtención de la aprobación por parte de las distintas autoridades sanitarias (por ejemplo de la FDA en los EE.UU. o de la EMA en Europa). El fracaso en lograr la aprobación, o retrasos en la obtención de la misma, podría dar lugar a una disminución sustancial en la valoración de la compañía.
- **Competitivo:** La epigenética es un campo cada vez más competitivo y Oryzon se enfrenta a la competencia tanto de empresas centradas en el mismo ámbito como de otras focalizadas en mecanismos relacionados. Como tal, no hay seguridad de que el producto de Oryzon será competitivo o diferenciado de otros fármacos.
- **Comercialización:** Aunque Oryzon ha declarado sus planes para vender a terceros los derechos comerciales de sus productos, sus ingresos futuros (via *royalties*) si se verán afectados por la capacidad comercializadora de sus socios.

## EL ANÁLISIS DE **Oryzon Genomics**

- **Reembolso:** No hay garantía de que Oryzon, o sus socios, puedan conseguir niveles de reembolso adecuado para sus productos. La consecución de niveles bajos de reembolso podrían afectar negativamente a la cotización de la compañía.
- **Licencias:** Oryzon ha firmado una alianza comercial con Roche para el desarrollo de ORY-1001 y se espera que alcance acuerdos similares para el resto de sus moléculas en desarrollo. Oryzon es, por tanto, altamente dependiente de estas asociaciones para obtener fuentes de capital. Cualquier cambio o cancelación de estas asociaciones podrían afectar negativamente a la cotización de Oryzon.
- **Financiero:** Aunque la compañía mantiene que tiene recursos suficientes para financiar su actividad en los próximos dos años (2016-2017), no es descartable que en el medio plazo la compañía pueda volver a recurrir a los mercados de capitales para continuar con el desarrollo clínico de sus moléculas y/o para identificar otras nuevas utilizando su plataforma de tecnología y conocimientos. Aunque vemos esto como algo común en las empresas de biotecnología, no deja de suponer un riesgo de dilución relevante a medio plazo.

### 6. FLUJO DE NOTICIAS ESPERADO EN LOS PRÓXIMOS 2-3 AÑOS

Hemos identificado las siguientes noticias que podrían servir de catalizador del valor en los próximos 2/3 años:

- **Compuestos avanzando en los ensayos clínicos:** creemos que la atención de los inversores debe estar centrada en: (i) inicio del reclutamiento de la fase IIa del ORY-1001 a principios de 2016, resultados de la eficacia del compuesto y conclusión de esta fase y planes de desarrollo del compuesto por parte de Roche a partir de entonces; (ii) inicio de la fase I del ORY-2001 para el tratamiento del Alzheimer a principios de 2016 con el inicio del reclutamiento, estudio de seguridad completado y diseño de una fase II.
- **Noticias corporativas:** (i) presentación de la compañía en el Nasdaq (objetivo cotizar en EE.UU. antes de dos años, dependiendo de las condiciones del mercado); (ii) potencial venta de la licencia de ORY-2001; (iii) presencia de la compañía en congresos especializados (CTAD, ASCO, ASH, MnM Epigenetics Convention, etc) para presentar los avances en sus compuestos.

### 7. EVOLUCIÓN DE RESULTADOS PENDIENTE DEL COBRO DE MILESTONES

Como se ha comentado anteriormente, Oryzon no dispone de ingresos recurrentes ya que ninguno de sus productos se comercializa actualmente. Sus únicos ingresos actuales provienen de los *milestones* que vaya ingresando según el acuerdo de licencia firmado con Roche en 2014. Sin embargo, los detalles de este acuerdo (en cuanto a los criterios para cobrar dichos *milestones* y su posible calendario) se desconocen por motivos de confidencialidad. Esto, en nuestra opinión, hace especialmente difícil elaborar estimaciones a corto plazo sobre los resultados de la compañía.

Sin embargo, hemos tratado de hacer un ejercicio de aproximación para el periodo 2015-2017, en base a las asunciones que hemos comentado anteriormente para la valoración de la compañía.

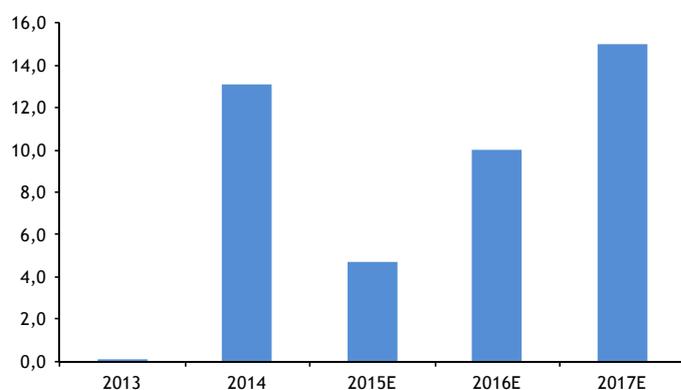
EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

### Ingresos operativos

En cuanto a los ingresos operativos, en este periodo no asumimos la venta de la licencia de ORY-2001, con lo que sus ingresos dependerán de los *milestones* relacionados con el acuerdo con Roche. Para 2015, la compañía ya anunció en septiembre la consecución y devengo de un *milestone* en junio (primer semestre) y su cobro en julio (segundo semestre) tras haber finalizado 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). El importe de este hito asciende a US\$ 4m (cerca de cerca de Eur 3,8m). A ello habría que sumar fundamentalmente los ingresos derivados del programa de I+D colaborativa con Roche para comprender mejor el potencial de los inhibidores LSD-1 en oncología y hematología. Según nuestras estimaciones, este concepto supone en torno a US\$ 1m anuales (cerca de Eur 0,94m).

De esta forma, esperamos que Oryzon cierre el ejercicio 2015 con unos ingresos operativos de Eur 4,6m, lo que supondría una caída del 65% con respecto al año anterior como consecuencia de la contabilización en 2014 del *upfront* del acuerdo con Roche. Para los dos siguientes años, esperamos que los *milestones* cobrados aumenten de forma gradual, en la medida que el estudio clínico de ORY-1001 vaya avanzando en su desarrollo.

#### EVOLUCIÓN PREVISTA INGRESOS OPERATIVOS 2015-2017E



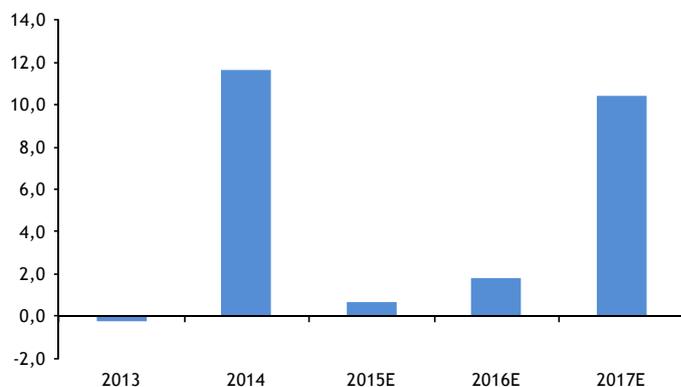
Fuente: Oryzon para datos históricos y elaboración propia para estimaciones.

### EBITDA

A nivel operativo, los menores ingresos estimados para 2015 junto con los costes derivados de la salida a bolsa se traducen en una fuerte caída prevista a nivel de EBITDA del 94% hasta situarse cerca de los Eur 0,7m. El margen EBITDA se situaría de esta forma en el 15,3% en 2015 (frente al 88,8% registrado el año anterior). Para el periodo 2016-2017, se estima que el margen EBITDA aumentará paulatinamente de la mano de los mayores ingresos por *milestones* esperados en el periodo.

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

**EVOLUCIÓN EBITDA 2015-2017E**

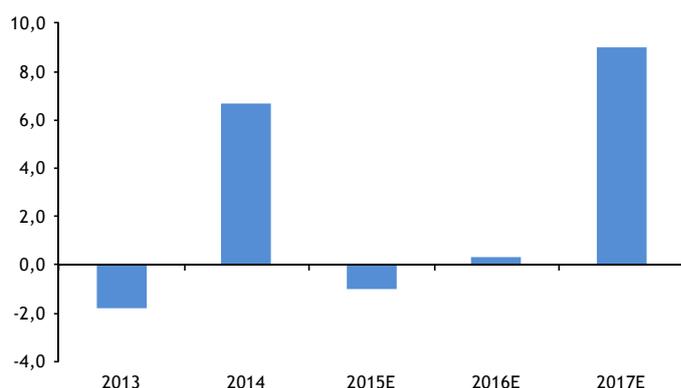


Fuente: Oryzon para datos históricos y elaboración propia para estimaciones.

**Beneficio Neto**

Por último, en la parte baja de la cuenta de pérdidas y ganancias, se estima que Oryzon incurrirá en una pérdida neta en 2015 de Eur 1,0m (frente al beneficio neto de Eur 6,6m registrado el ejercicio anterior) como consecuencia principalmente del deterioro mencionado en los resultados operativos del Grupo. Se estima que Oryzon recuperará la senda de crecimiento en sus resultados a partir de 2016 de la mano del incremento de *milestones* cobrados por el acuerdo con Roche.

**EVOLUCIÓN BENEFICIO NETO 2015-2017E**



Fuente: Oryzon para datos históricos y elaboración propia para estimaciones.

**8. POSICIÓN FINANCIERA PARA ATENDER CASI DOS AÑOS DE I+D**

Una de las principales preocupaciones de los inversores acerca de cualquier empresa de biotecnología es que, aunque los compuestos en desarrollo estén avanzando satisfactoriamente, la compañía pueda quedarse sin fondos para continuar financiando su I+D y creemos que Oryzon no es inmune a este temor. Sin embargo, la situación actual de la compañía es bastante holgada gracias a la reciente

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

ampliación de capital de Eur 16,5m Eur y al cobro del *upfront*) y de un hito clínico de US\$ 21m de Roche.

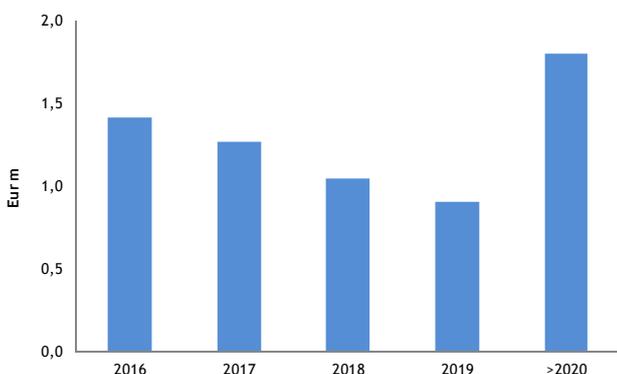
La compañía cerró 2014 con una caja neta de Eur 0,2m. Sin embargo, la mencionada ampliación de capital y el cobro del *milestone* de US\$ 4m anunciado por la compañía en el mes de septiembre (tras haber finalizado la etapa de dosis múltiple ascendente de su ensayo clínico de fase I de ORY-1001), elevará la posición de caja del grupo (tesorería + inversiones financieras temporales) a cierre del ejercicio 2015 a cerca de Eur 20m (Eur 10,2m de caja neta), según nuestras estimaciones. Teniendo en cuenta, que el uso previsto de caja anual en financiar sus operaciones alcanza los Eur 10-11m, la compañía tendría prácticamente cubierto los próximos dos años de actividad de I+D sin tener que recurrir a financiación externa. No es descartable que en el medio plazo la compañía pueda volver a recurrir a los mercados de capitales para continuar con el desarrollo clínico de sus moléculas, lo que supone un riesgo de dilución relevante a medio plazo.

En cualquier caso, creemos que la compañía cuenta con 2 posibles fuentes de financiación adicionales a futuro que podrían reducir sus necesidades de efectivo:

- Potencial OPS de Oryzon en EE.UU. que aportaría nuevos fondos para financiar el avance de sus compuestos.
- Venta de la licencia para comercializar el ORY-2001: si este acuerdo se alcanza, significará que la empresa recibe dinero en efectivo cuando se firme (*upfront*) y otras cantidades en función del desarrollo del producto (*milestones*). La compañía probablemente también recibiría (como sucede normalmente con estos contratos) un porcentaje de las ventas realizadas por el titular de la licencia (*royalties*). Por último, es muy posible que quien adquiera la licencia también se haga cargo de los gastos de la investigación clínica del producto. Creemos que el acuerdo de licencia firmado con Roche podría ser una referencia para la posible venta de la licencia de ORY-2001, aunque cabría esperar que el acuerdo fuera todavía más favorable para Oryzon debido al mayor potencial de la indicación a la que se dirige esta molécula.

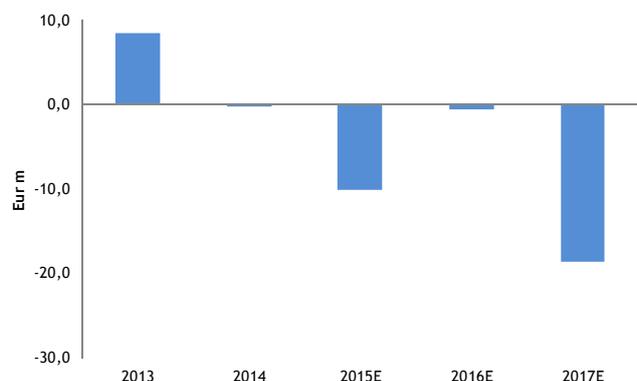
Cabe señalar además que la estructura de la deuda de Oryzon es bastante cómoda, desde nuestro punto de vista, ya que no dispone de vencimientos significativos en el corto plazo y los tipos de interés son muy reducidos (entre el 0% y el 3%) gracias a que gran parte de esta deuda procede de ayudas europeas y españolas para financiar la actividad de I+D.

**CALENDARIO DE VENCIMIENTOS DE DEUDA**



Fuente: Oryzon. Datos a Dic. 2014.

**EVOLUCIÓN DEUDA NETA 2013-2017E**



Fuente: Oryzon para datos históricos y elaboración propia para estimaciones.

8. MODELO DE VENTAS ORY-1001 Y ORY-2001

**ORY-1001 Y ORY-2001**

ORY-201 (Año)	ORY-1001 (€)												ORY-2001 (€)											
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Nº pacientes UE	14.637	14.633	14.669	14.684	14.700	14.706	14.712	14.719	14.725	14.731	14.736	14.740	14.637	14.633	14.669	14.684	14.700	14.706	14.712	14.719	14.725	14.731	14.736	14.740
Nº pacientes EE.UU.	11.303	11.409	11.515	11.622	11.730	11.834	11.939	12.046	12.152	12.260	12.369	12.478	11.303	11.409	11.515	11.622	11.730	11.834	11.939	12.046	12.152	12.260	12.369	12.478
Nº pacientes Japón	2.176	2.167	2.157	2.148	2.139	2.130	2.121	2.112	2.103	2.094	2.085	2.076	2.176	2.167	2.157	2.148	2.139	2.130	2.121	2.112	2.103	2.094	2.085	2.076
Total pacientes	28.116	28.210	28.341	28.454	28.569	28.676	28.777	28.873	28.964	29.051	29.134	29.213	28.116	28.210	28.341	28.454	28.569	28.676	28.777	28.873	28.964	29.051	29.134	29.213
market share EU	75%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	75%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%	76%
market share US	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%	107%
market share Japan	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%
Nº pacientes tratados con ORY-1001	1.333	2.676	4.032	5.398	6.774	8.170	9.583	11.013	12.466	13.941	15.439	16.960	1.333	2.676	4.032	5.398	6.774	8.170	9.583	11.013	12.466	13.941	15.439	16.960
Coste Neto Anual del Tratamiento (€)	23.957	24.077	24.197	24.318	24.440	24.562	24.685	24.808	24.933	25.057	25.182	25.308	23.957	24.077	24.197	24.318	24.440	24.562	24.685	24.808	24.933	25.057	25.182	25.308
Coste Neto Anual del Tratamiento (€)/Japón	27.566	27.704	27.842	27.981	28.121	28.262	28.403	28.546	28.688	28.831	28.975	29.120	27.566	27.704	27.842	27.981	28.121	28.262	28.403	28.546	28.688	28.831	28.975	29.120
Ventas ORY-1001 (€)	37,0	74,7	113,1	152,2	192,0	242,9	293,1	343,4	393,8	444,1	494,5	544,9	37,0	74,7	113,1	152,2	192,0	242,9	293,1	343,4	393,8	444,1	494,5	544,9
Royalties (15%) recibidos por Oryzon (€)	5,6	11,2	17,0	22,8	28,8	34,8	40,8	46,8	52,8	58,8	64,8	70,8	5,6	11,2	17,0	22,8	28,8	34,8	40,8	46,8	52,8	58,8	64,8	70,8
Nº pacientes UE	4.879,037	4.881,297	4.883,517	4.885,740	4.887,969	4.890,206	4.892,444	4.894,683	4.896,923	4.899,164	4.901,405	4.903,646	4.879,037	4.881,297	4.883,517	4.885,740	4.887,969	4.890,206	4.892,444	4.894,683	4.896,923	4.899,164	4.901,405	4.903,646
Nº pacientes EE.UU.	3.154,446	3.183,812	3.213,181	3.242,557	3.271,930	3.301,307	3.330,687	3.360,064	3.389,443	3.418,823	3.448,203	3.477,584	3.154,446	3.183,812	3.213,181	3.242,557	3.271,930	3.301,307	3.330,687	3.360,064	3.389,443	3.418,823	3.448,203	3.477,584
Nº pacientes Japón	1.244,538	1.209,312	1.204,009	1.198,929	1.193,770	1.188,611	1.183,452	1.178,293	1.173,134	1.167,975	1.162,816	1.157,657	1.244,538	1.209,312	1.204,009	1.198,929	1.193,770	1.188,611	1.183,452	1.178,293	1.173,134	1.167,975	1.162,816	1.157,657
Total pacientes	9.268,071	9.277,424	9.287,026	9.296,636	9.306,246	9.315,856	9.325,466	9.335,076	9.344,686	9.354,296	9.363,906	9.373,516	9.268,071	9.277,424	9.287,026	9.296,636	9.306,246	9.315,856	9.325,466	9.335,076	9.344,686	9.354,296	9.363,906	9.373,516
market share EU	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208	98,208
market share US	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427	68,427
market share Japan	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875	23,875
Nº pacientes tratados con ORY-2001	164,635	418,044	836,088	1.254,132	1.672,176	2.090,220	2.508,264	2.926,308	3.344,352	3.762,396	4.180,440	4.598,484	164,635	418,044	836,088	1.254,132	1.672,176	2.090,220	2.508,264	2.926,308	3.344,352	3.762,396	4.180,440	4.598,484
Coste Neto Anual del Tratamiento (€)	1.046	1.051	1.056	1.062	1.067	1.072	1.078	1.083	1.088	1.094	1.099	1.104	1.046	1.051	1.056	1.062	1.067	1.072	1.078	1.083	1.088	1.094	1.099	1.104
Coste Neto Anual del Tratamiento (€)/Japón	1.599	1.577	1.585	1.593	1.600	1.608	1.617	1.625	1.633	1.641	1.649	1.657	1.599	1.577	1.585	1.593	1.600	1.608	1.617	1.625	1.633	1.641	1.649	1.657
Ventas ORY-2001 (€)	247,5	642,2	1.284,3	1.926,4	2.568,5	3.210,6	3.852,7	4.494,8	5.136,9	5.779,0	6.421,1	7.063,2	247,5	642,2	1.284,3	1.926,4	2.568,5	3.210,6	3.852,7	4.494,8	5.136,9	5.779,0	6.421,1	7.063,2
Royalties (15%) recibidos por Oryzon (€)	37,1	96,3	192,6	288,9	385,2	481,5	577,8	674,1	770,4	866,7	963,0	1.059,3	37,1	96,3	192,6	288,9	385,2	481,5	577,8	674,1	770,4	866,7	963,0	1.059,3
Nº pacientes UE	25.412	25.439	25.466	25.493	25.521	25.548	25.575	25.602	25.629	25.656	25.683	25.710	25.412	25.439	25.466	25.493	25.521	25.548	25.575	25.602	25.629	25.656	25.683	25.710
Nº pacientes EE.UU.	16.429	16.582	16.737	16.893	17.050	17.207	17.364	17.521	17.678	17.835	17.992	18.149	16.429	16.582	16.737	16.893	17.050	17.207	17.364	17.521	17.678	17.835	17.992	18.149
Nº pacientes Japón	6.326	6.299	6.271	6.244	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218	6.326	6.299	6.271	6.244	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218
Total pacientes	48.167	48.320	48.473	48.626	48.779	48.932	49.085	49.238	49.391	49.544	49.697	49.850	48.167	48.320	48.473	48.626	48.779	48.932	49.085	49.238	49.391	49.544	49.697	49.850
market share EU	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	91%
market share US	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%
market share Japan	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124
Nº pacientes tratados con ORY-2001	865	2.700	4.354	6.008	7.662	9.316	10.970	12.624	14.278	15.932	17.586	19.240	865	2.700	4.354	6.008	7.662	9.316	10.970	12.624	14.278	15.932	17.586	19.240
Coste Neto Anual del Tratamiento (€)	9.679	9.727	9.776	9.824	9.874	9.923	9.973	10.022	10.072	10.122	10.172	10.221	9.679	9.727	9.776	9.824	9.874	9.923	9.973	10.022	10.072	10.122	10.172	10.221
Coste Neto Anual del Tratamiento (€)/Japón	12.822	12.886	12.950	13.015	13.080	13.145	13.211	13.277	13.343	13.410	13.477	13.543	12.822	12.886	12.950	13.015	13.080	13.145	13.211	13.277	13.343	13.410	13.477	13.543
Ventas ORY-2001 (€)	11,1	27,9	56,3	85,2	114,1	143,0	171,9	200,8	229,7	258,6	287,5	316,4	11,1	27,9	56,3	85,2	114,1	143,0	171,9	200,8	229,7	258,6	287,5	316,4
Royalties (15%) recibidos por Oryzon (€)	1,7	4,2	8,4	12,8	17,1	21,4	25,8	30,1	34,5	38,8	43,2	47,5	1,7	4,2	8,4	12,8	17,1	21,4	25,8	30,1	34,5	38,8	43,2	47,5

Fuente: Elaboración propia.

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

## 9. ESTADOS FINANCIEROS

### PÉRDIDAS Y GANANCIAS

Eur m	2013	2014	2015E	2016E	2017E
Cifra de Negocios	0,0	13,1	4,6	10,0	15,0
Trabajos realizados por la empresa para su activo	2,3	2,4	3,1	3,6	4,0
Otros ingresos de explotación	0,6	0,9	0,2	0,2	0,2
Aprovisionamientos	-0,2	-0,3	-0,3	-0,8	-1,2
Gastos de personal	-1,1	-1,7	-1,7	-2,4	-2,8
Otros gastos	-1,9	-2,7	-5,2	-8,8	-4,8
<b>EBITDA</b>	<b>-0,2</b>	<b>11,7</b>	<b>0,7</b>	<b>1,8</b>	<b>10,5</b>
<i>EBITDA margin</i>	-	88,8%	15,3%	18,1%	69,7%
Amortización Inmovilizado	-0,9	-0,9	-0,9	-0,9	-0,9
<b>EBIT</b>	<b>-1,2</b>	<b>10,7</b>	<b>-0,2</b>	<b>0,9</b>	<b>9,5</b>
<i>EBIT margin</i>	-	81,9%	-4,9%	8,8%	63,5%
Resultado financiero	-0,7	-0,5	-0,8	-0,5	-0,4
Otros resultados	0,0	-3,5	0,0	0,0	0,0
<b>BAI</b>	<b>-1,9</b>	<b>6,7</b>	<b>-1,0</b>	<b>0,4</b>	<b>9,1</b>
Impuestos	0,1	-0,1	0,0	0,0	-0,1
Intereses Minoritarios	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>BDI</b>	<b>-1,8</b>	<b>6,6</b>	<b>-1,0</b>	<b>0,3</b>	<b>9,0</b>

Fuente: Oryzon para datos históricos y elaboración propia para estimaciones.

### BALANCE DE SITUACIÓN

Eur m	2013	2014	2015E	2016E	2017E
Inmovilizado inmaterial	15,8	12,9	15,9	16,9	17,9
Inmovilizado material	1,2	1,0	1,1	1,1	1,2
Inmovilizado financiero	1,0	0,5	0,5	0,5	0,5
Otros activos fijos	2,1	1,6	1,8	1,8	1,8
<b>Total Activo Fijo</b>	<b>20,1</b>	<b>16,1</b>	<b>19,3</b>	<b>20,4</b>	<b>21,5</b>
Exsitencias	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Deudores	0,7	0,7	0,8	10,0	1,2
Inversiones financieras temporales	0,1	5,6	5,6	5,6	5,6
Caja	2,0	3,6	14,5	6,5	16,5
Otros activos circulantes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Total Activo Circulante</b>	<b>2,9</b>	<b>10,0</b>	<b>21,0</b>	<b>22,2</b>	<b>23,4</b>
<b>Total Activos</b>	<b>23,0</b>	<b>26,1</b>	<b>40,3</b>	<b>42,6</b>	<b>44,8</b>
Patrimonio Neto	9,0	13,9	27,3	26,6	35,6
Minoritarios	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Deuda financiera	10,7	9,1	10,0	11,5	3,5
Proveedores	0,6	1,2	1,2	2,6	3,9
Provisiones	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Otras deudas a largo y a corto plazo	2,6	1,8	1,8	1,8	1,8
<b>Total Pasivo + Fondos Propios</b>	<b>23,0</b>	<b>26,1</b>	<b>40,3</b>	<b>42,6</b>	<b>44,8</b>
Deuda Neta	8,5	-0,2	-10,2	-0,6	-18,7
Deuda Neta/EBITDA (x)	-36,2	0,0	-14,5	-0,3	-1,8
Deuda Neta/Fondos Propios (%)	95%	-1%	-37%	-2%	-52%

Fuente: Oryzon para datos históricos y elaboración propia para estimaciones.

## ANEXO 1. EPIGENÉTICA: CONCEPTO Y DESARROLLO

### Definición

La epigenética es un sistema de regulación que controla la expresión de los genes sin afectar a la composición de los genes en sí mismos. La regulación de la transcripción genética ha surgido como determinante biológico clave de la producción de proteínas y la diferenciación celular, y desempeña un papel patogénico importante en cierto número de enfermedades humanas.

Esta regulación es mediada por modificaciones selectivas y reversibles del ADN y de las proteínas, especialmente las histonas, que controlan la transición conformacional entre estados transcripcionalmente activos e inactivos de la cromatina. Estas modificaciones covalentes son realizadas por enzimas, muchas de las cuales tienen alteraciones genéticas específicas que causan enfermedades humanas. La inhibición reversible de la actividad de las enzimas modificadoras de la cromatina, asociadas a enfermedades, ofrece un claro mecanismo para medicamentos basados en moléculas pequeñas como terapia personalizada en enfermedades como el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas y enfermedades neurodegenerativas.

### La hipótesis del código de las histonas

En el año 2001, Jenuwein y Allis propusieron en su artículo “Translating the histone code” (Science 10;293(5532):1074-80) que el genoma está en parte regulado por modificaciones químicas en las proteínas histonas, principalmente en sus extremos no estructurados. Las histonas se asocian con el ADN para formar fibras de cromatina, que a su vez forman el cromosoma.

El concepto crítico de la hipótesis del código de las histonas es que las modificaciones de la histona sirven para reclutar otras proteínas mediante el reconocimiento específico de la histona modificada por medio de dominios de proteínas especializados para estos fines, en lugar de limitarse a estabilizar o desestabilizar la interacción entre la histona y el ADN subyacente. Estas proteínas reclutadas actúan entonces para alterar la estructura de la cromatina silenciando o activando regiones enteras del cromosoma y de los genes situados allí.

### Enzimas moduladoras epigenéticas: Escritoras, borradoras y lectoras

Se han descubierto diversas modificaciones de las histonas, incluyendo la metilación, acetilación, ADP-ribosilación, ubiquitinación, citrulación y fosforilación. Estas modificaciones de las histonas son reguladas por enzimas muy específicas. Dependiendo de su actividad, estas enzimas se denominan escritoras (por ejemplo, si la enzima añade un grupo metilo), borradoras (por ejemplo si la enzima elimina un grupo metilo) o lectoras (si la enzima puede «leer o detectar» la presencia o ausencia del grupo metilo).

EL ANÁLISIS DE  
 **Oryzon Genomics****LSD-1 y el cáncer**

La Demetilasa-1 específica de lisinas (LSD1, también conocida como KDM1A) es una enzima que modifica las histonas eliminando grupos metilo y es, por consiguiente, una «borradora»; haciendo esto regula la expresión de muchos genes importantes en el inicio y progresión de enfermedades como el cáncer, infecciones virales, enfermedades neurodegenerativas y otras.

Se ha visto la expresión aberrante de LSD1 en muchos tipos de cáncer. En particular, la expresión de LSD1 está aumentada en cánceres de vejiga, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de colon en comparación con los tejidos no neoplásicos correspondientes. Se ha visto también que LSD1 está sobreexpresado en algunos cánceres de mama y puede funcionar como biomarcador de la agresividad de la enfermedad.

Sin embargo, donde la función de LSD1 está mejor entendida es en la leucemia aguda. Particularmente, en un subconjunto de leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda, la LSD1 es crucial para la función y mantenimiento de las células leucémicas madre, un subconjunto de células malignas que se cree que constituye la causa, en último extremo, de las recaídas en estos pacientes. La inhibición de LSD1 podría ser una solución terapéutica para evitar estas recaídas.

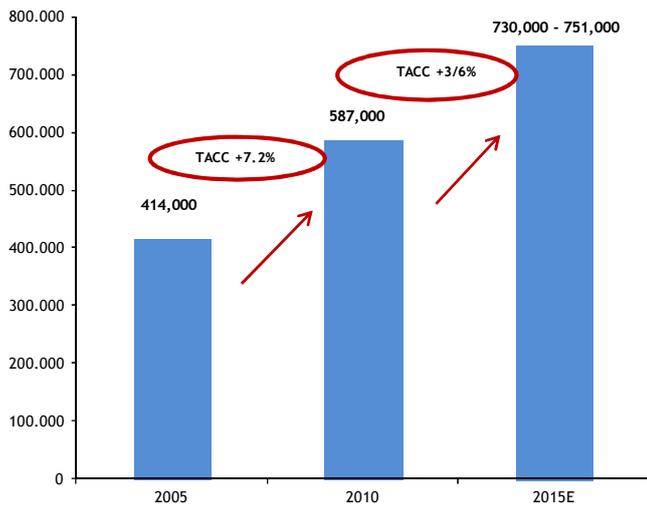
**ANEXO 2. EL MERCADO MUNDIAL DE ONCOLOGÍA**

La industria farmacéutica continúa mostrando sólidas tasas de crecimiento a pesar de los recortes de gasto público llevados a cabo en EE.UU. y Europa. Según IMS, la industria habrá crecido en los últimos años a tasas anuales del 3-6% hasta 2015, debido fundamentalmente a factores demográficos, el incremento de la demanda en los mercados emergentes y al lanzamiento de nuevos productos. La previsión es que en 2017 el mercado de medicamentos tendrá un volumen entre 866.000m Eur y 889.000m Eur, lo que supondría mantener tasas de crecimiento similares en los próximos años. Según esta misma fuente, dos áreas terapéuticas impulsarán el mercado: oncología y diabetes.

IMS considera que los tratamientos de cáncer alcanzarán un volumen de ventas de 56.000m Eur en 2015, con tasas de crecimiento anuales que podrían situarse en el 8% (ver gráfico), aunque con tasas menores que las registradas en el pasado cuando esta área terapéutica crecía por encima del 13% anualmente. Los tratamientos contra la diabetes, por su parte, son otro gran motor de crecimiento de la industria gracias al alto predominio de esta enfermedad y a los nuevos lanzamientos (especialmente de nuevos agentes orales). IMS espera que estos tratamientos alcancen los 33.000m Eur en 2015 superando las ventas del área respiratoria. Por el contrario, los reguladores de lípidos serán los grandes perjudicados de la industria, según IMS, con ventas cayendo hasta los 23.000m Eur en 2015 frente a los 26.000m Eur registrados en 2010.

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

**GASTO GLOBAL EN MEDICAMENTOS (M EUR)**



Fuente: IMS Market Prognosis 2011.

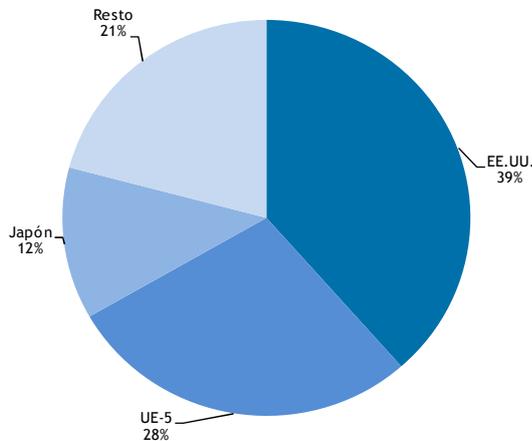
**VENTAS Y CRECIMIENTO ANUAL POR ÁREA TERAPÉUTICA**

Área Terapéutica	Rango Ventas 2015 (Eur bn)	TACC hasta 2015 (%)
<b>Oncología</b>	<b>52.5 / 56</b>	<b>5/8%</b>
Antidiabéticos	30.1 / 33.6	4/7%
Respiratorio	28.7 / 32.2	2/5%
Reguladores de Lípidos	20.3 / 23.8	-2/-5%
Antihipertensivo	19.6 / 23.1	1/4%
Autoinmune	18.9 / 22.4	6/9%
Antivirales SIDA	14.0 / 16.8	5/8%
Antipsicóticos	12.6 / 15.4	-3/-6%
Antiplaquetario	12.6 / 15.4	4/7%
Antiúlceras	12.6 / 15.4	-5/-8%
Antidepresivos	9.1 / 11.2	-5/-8%
Antiepilépticos	9.1 / 11.2	1/4%
Esclerosis Múltiple	8.4 / 10.5	5/8%
Osteoporosis	7.7 / 9.1	8/11%
Analgésicos	7.0 / 8.4	0/-3%

Fuente: Fuente: IMS Market Prognosis 2011.

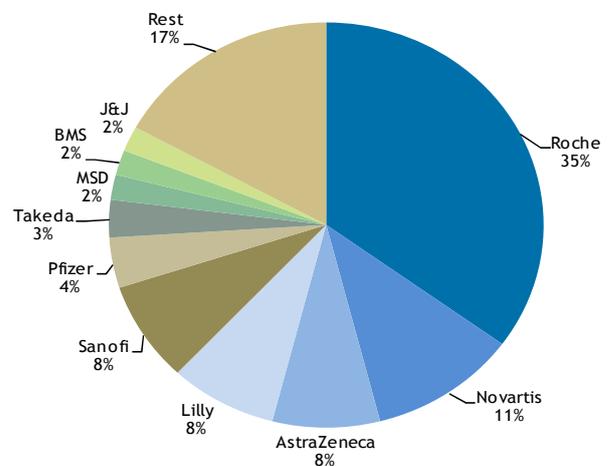
Colectivamente, los siete mayores mercados (EE.UU., Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido y Japón) representan cerca del 80% del mercado total. En términos de tamaño, EE.UU. domina el mercado global de anticancerígenos con una cuota de mercado cercana al 39%. En lo referente a las principales compañías, el mercado está muy concentrado con los 5 primeros del ranking controlando cerca del 70% del valor mercado oncológico mundial (según IMS), destacando la compañía suiza Roche con una cuota de mercado del 35%.

**CUOTAS DE MERCADO EN ONCOLOGÍA POR REGIÓN**



Fuente: PharmaVitae. 2010. EU-5 = Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido.

**PRINCIPALES COMPAÑÍAS ONCOLÓGICAS GLOBALES**



Fuente: IMS MIDAS MAT. Septiembre 2010.

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

Por medicamentos, ningún producto domina el mercado (las 10 marcas líderes acumulan cerca del 58% del mercado global oncológico), lo cual, en nuestra opinión, se puede atribuir en gran parte a la gran cantidad de productos que se utilizan para tratar el cáncer y las diversas necesidades de las diversas indicaciones. Avastin (de Roche) es el líder mundial con ventas cercanas a los 6.200m \$ en 2010 y una cuota de mercado del 11,5%.

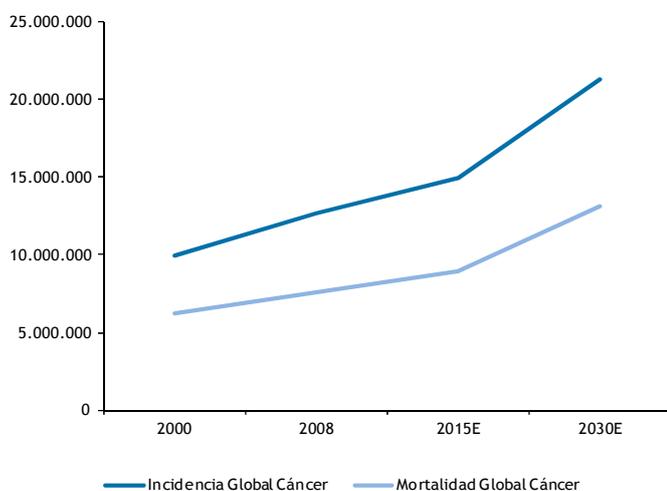
**VENTAS DE LAS MARCAS LÍDERES EN EL MERCADO GLOBAL ONCOLÓGICO (M \$)**

Producto	Nombre Genérico	Compañía	Ventas	Cuota Mercado
Avastin	bevacizumab	Roche	6.195	11,5%
Herceptin	trastuzumab	Roche	5.206	9,7%
MabThera	rituximab	Roche	5.136	9,5%
Gleevec	imatinib	Novartis	4.265	7,9%
Taxotere	docetaxel	Sanofi	2.812	5,2%
Alimta	permetrexed	Eli Lilly	2.208	4,1%
Arimidex	anastrozole	AstraZeneca	1.512	2,8%
Femara	letrozole	Novartis	1.376	2,6%
Xeloda	capecitabine	Roche	1.367	2,5%
Lupron Depot	leuprorelin	Takeda	1.340	2,5%
<b>Total Top 10</b>			<b>31.417</b>	<b>58,2%</b>

Fuente: PharmaVitaie. 2010.

Según International Agency for Research on Cancer había unos 14,1m de casos estimados de cáncer en el mundo en 2012 (7,4m en hombres y 6,7m en mujeres). Esta fuente estima que este número crecerá hasta los 21m en 2030. El cáncer de pulmón es el más común a nivel mundial, contabilizando cerca de un 13% del total de nuevos casos diagnosticados en 2012, seguido del cáncer de mama con cerca de 1,7m nuevos casos en 2012.

**INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER (M HABITANTES)**



Fuente: World Cancer Research Fund International 2008.

**TOP-10 RANKING MUNDIAL**

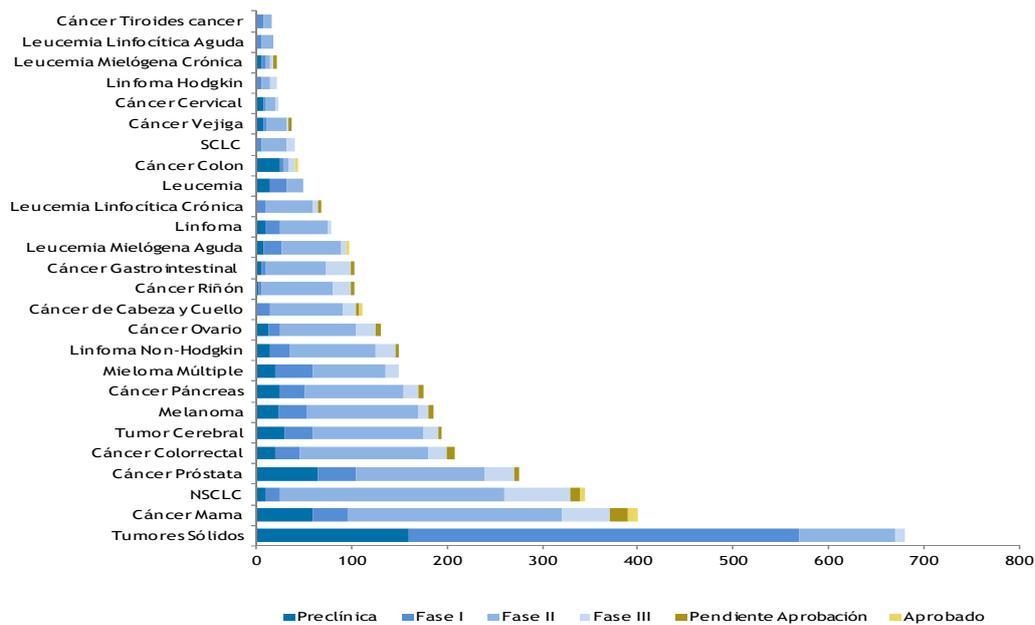
Puesto	Cáncer	% del total
1	Pulmón	13,0%
2	Mama	11,9%
3	Colon	9,7%
4	Próstata	7,8%
5	Estómago	6,8%
6	Higado	5,6%
7	Cervix Uterino	3,8%
8	Esófago	3,2%
9	Vejiga	3,1%
10	Linfoma Non-Hodgkin	2,7%
11	Leucemia	2,5%
12	Páncreas	2,4%
13	Riñón	2,4%
14	Cuerpo Uterino (endometrio)	2,3%
15	Cavidad Oral	2,1%
16	Tiroides	2,1%
17	Cerebro, sistema nervioso	1,8%
18	Ovario	1,7%
19	Melanoma	1,7%
20	Laringe	1,1%

Fuente: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012.

EL ANÁLISIS DE  
**Oryzon Genomics**

En términos de I+D, oncología se ha convertido en una de las principales áreas de interés para las empresas farmacéuticas y de biotecnología, debido a la gran necesidad insatisfecha de mejores tratamientos para varios tipos de cáncer. Debido a la alta incidencia y por tanto alto potencial de mercado, los cánceres de mama y de pulmón siguen impulsando las inversiones de I+D (junto con otras indicaciones como el linfoma non-Hodgkin's y el cáncer de próstata). Cabe señalar, que la mayoría de los medicamentos en desarrollo contra el cáncer son susceptibles de ser utilizados en combinación con otras opciones comercializadas, por lo que se tiende a utilizar un enfoque multi-objetivo (son examinados en una variedad de entornos, para múltiples indicaciones, incluso para uso con otros medicamentos o quimioterapias).

**PIPELINE ONCOLÓGICA: NÚMERO DE ENSAYOS POR INDICACIÓN Y ETAPA DE DESARROLLO**



Fuente: MedTRACK. Marzo 2011.

### ANEXO 3. EL POTENCIAL DEL ALZHEIMER

#### Definición e incidencia

El Alzheimer es una enfermedad progresiva y degenerativa del cerebro la cual provoca un deterioro en la memoria, el pensamiento y la conducta de la persona. La enfermedad de Alzheimer produce una disminución de las funciones intelectuales lo suficientemente grave como para interferir con la capacidad del individuo para realizar actividades de la vida diaria.

La enfermedad de Alzheimer es la más común de las demencias; científicamente, se le define como tal. Esta enfermedad fue descrita por vez primera en 1906 por el médico alemán Alois Alzheimer, de quien tomó su nombre. La enfermedad es irreversible y hasta el momento no se conoce cura alguna. Se sabe que ésta va destruyendo poco a poco las neuronas del cerebro, el paso de información entre las células y por ende, el contacto con el mundo.

De todas las formas de demencia, el Alzheimer es la más frecuente, siendo responsable del 50-80% de los casos de demencia en EE.UU., Canadá y Europa. Estudios de campo realizados en diferentes países muestran que alrededor de un 5% de la población (margen de 3,4-6,7%) con más de 65 años padece demencia. Según las estimaciones, la enfermedad de Alzheimer afecta a 2,5 - 4m de personas en EE.UU. y a 8-12m de personas a nivel mundial.

El aumento de prevalencia previsto es alarmante. Se estima que 14,3m de personas podrían verse afectadas por la enfermedad de Alzheimer en el año 2050. La enfermedad es, además, una enfermedad infradiagnosticada. Según datos de un estudio realizado en EE.UU. tan sólo el 40% de los médicos de asistencia primaria estaban al corriente de que la enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia.

La edad constituye el principal factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer, aumentando su incidencia con el paso de los años. La incidencia de la EA aumenta notablemente en personas mayores de 60 años, duplicándose la tasa de incidencia cada 5 años, de manera que se produce un aumento exponencial después de los 60-65 años. Las tasas de prevalencia específicamente relacionadas con la edad son del 1% en el grupo de edad de 65 a 69 años, incrementándose al 40% en pacientes de 85 a 89 años.

Desde un punto de vista financiero, el coste económico y social del conjunto de enfermedades mentales, entre las que se encuentra el Alzheimer, alcanzará el US\$ 1bn (Eur 870.000m) en 2018 y para el año 2030 se duplicarán estas cifras, alcanzando los US\$ 2bn (Eur 1,7bn).

#### Sin cura para combatir la enfermedad

Hasta el momento no existe cura alguna para combatir o detener la enfermedad de Alzheimer y la búsqueda de un medicamento efectivo contra la enfermedad no ha sido, hasta el momento, muy exitosa. Un estudio realizado en 2014 mostraba cómo desde el año 2004 solo se había aprobado un fármaco para esta enfermedad y entre el año 2002 y el año 2012 el 99.6% de los fármacos para el Alzheimer que estaban en ensayos clínicos habían fracasado. En diciembre de 2014 la farmacéutica Roche anunciaba el fin de los ensayos clínicos de fase III (última fase antes de la aprobación para la salida al mercado) de gantenerumab, un compuesto sobre el que

## EL ANÁLISIS DE Oryzon Genomics

había grandes esperanzas. El más reciente fracaso de la industria farmacéutica contra el Alzheimer también viene de Roche, este junio anunció que finalizaban los ensayos clínicos de sembragiline, un fármaco que investigaba en alianza con Evotec y que se encontraba en la Fase II de los ensayos clínicos.

La FDA de EE.UU. ha aprobado dos tipos de drogas para tratar los síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer.

1. Los inhibidores de la Colinesterasa que previenen la descomposición de la Acetilcolina que es un mensajero químico muy importante para la memoria y el aprendizaje. Al mantener los niveles de Acetilcolina altos, estas drogas apoyan la comunicación entre las células del sistema nervioso. Hay tres inhibidores de la Colinesterasa que suelen ser recetados:

- **Donepezil (Aricept)**, de laboratorios Wyeth / Pfizer aprobado para tratar todas las etapas de Alzheimer.
- **Rivastigmine (Exelon)**, de Novartis, aprobado para tratar Alzheimer leve o moderada.
- **Galantamine (Razadyne)**, de Janssen, aprobado para tratar Alzheimer leve o moderada.

2. **Memantine (Namenda)**, nombres de mercado Akatinol (Laboratorios Merz) y Ebixa (Laboratorios Lundbeck), trabaja regulando la actividad del glutamate, un mensajero químico diferente que juega un papel en el aprendizaje y la memoria. Este medicamento está aprobado para tratar el Alzheimer de moderada a severa.

### Fármacos para el Alzheimer en fase III de los ensayos clínicos

En la actualidad hay varios fármacos que destacan del resto y acaparan mucha atención por los resultados que han ido mostrando. Su objetivo terapéutico fundamental es eliminar o frenar la formación de las placas beta-amiloide, un enfoque cuestionado en la actualidad debido al poco éxito alcanzado en intentos anteriores. La mayoría, además, se dirige a personas en fase leve a moderada de la enfermedad de Alzheimer. Aunque existen otros medicamentos para el Alzheimer en la fase III de los ensayos clínicos, éstos son los que más atención mediática están alcanzando:

- **Aducanumab**: primero en esta lista y líder también de las expectativas. En marzo de este año la compañía biotecnológica norteamericana Biogen Idec anunciaba que su fármaco, BIIB037 o aducanumab, había mostrado resultados superiores a los esperados en los ensayos clínicos. El fármaco, un anti-amiloide, redujo la acumulación de placas amiloides y ralentizó el deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer en una fase inicial de la enfermedad a niveles que estadísticamente resultaron significativos. En la actualidad se encuentra en la fase III de los ensayos clínicos. Si todo el proceso de investigación transcurre exitosamente el fármaco puede estar en el mercado para el año 2020. Una actualización sobre la marcha de la investigación tuvo lugar en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer que se celebró en EE.UU. entre los días 18 y 23 de julio de este año.

EL ANÁLISIS DE

 **Oryzon Genomics**

- **Solanezumab:** Orientado también a actuar sobre la sustancia beta-amiloide este fármaco tiene una historia convulsa detrás. Desarrollado por la farmacéutica Eli Lilly & Co.'s llegó hasta la fase III de los ensayos clínicos mostrando ser seguro pero sin grandes efectos sobre el deterioro cognitivo de las personas con Alzheimer leve a moderado que se habían implicado en la investigación. Sin embargo, un análisis más detallado de los datos sacó a la luz una esperanza: en los pacientes que se encontraban en la fase leve de la enfermedad y tomaron el fármaco el deterioro cognitivo fue un 34 % menos que en el grupo placebo después de 80 semanas de tratamiento. Los efectos del fármaco aparecían lentamente y crecían a lo largo del tiempo. También mostró beneficios en la mejora de las habilidades funcionales para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria. Con estos datos Lilly decidió continuar y en 2013 enroló a 2.100 personas con enfermedad de Alzheimer leve en nuevos ensayos clínicos de fase III. Los resultados se esperan para diciembre de 2016 y si son positivos puede estar en el mercado entre 2017 y 2018.
- **Azelarigon:** este compuesto fue descubierto por TransTech Pharma y se dio una licencia a Pfizer para investigarlo. También orienta su acción hacia la sustancia beta-amiloide y a personas en fase leve o moderada del mal de Alzheimer. Su historia no es menos accidentada que la anterior de Lilly con Solanezumab. Después de una fase I en la que el medicamento mostró ser seguro se pasó a una fase II en el año 2007 contando con la colaboración del Instituto Nacional de Envejecimiento de EE.UU. La duración de esta segunda fase estaba planificada para ser de 18 meses sin embargo, al sexto mes se abandonó el ensayo con las dosis más altas debido a dudas sobre su seguridad y eficacia. También el ensayo con dosis bajas fue abandonado antes de tiempo pero análisis posteriores mostraron un efecto clínico beneficioso que se empezaba a notar después de transcurrido cierto tiempo. Estos resultados fueron suficientes para que recibiera la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para continuar con ensayos clínicos de fase III. En abril de este año 2015 dieron inicio a esta nueva etapa, hay involucradas 800 personas de EE.UU. y Canadá con diagnóstico de Alzheimer en fase leve, se espera que dure alrededor de 18 meses. Los resultados finales se conocerán en el año 2018.

La información y datos utilizados en este informe se han obtenido de fuentes consideradas fiables, basándose en el mejor conocimiento de la compañía analizada, del sector en el que opera y de los mercados de capitales. En el momento de la elaboración del presente informe el analista certifica que no tiene posiciones en el valor ni las ha tenido a lo largo de los últimos doce meses ni las tendrá a lo largo de los próximos doce meses. El analista no asume responsabilidad alguna por posibles errores contenidos en el informe y declina asimismo cualquier responsabilidad derivada de la compraventa de acciones de la empresa analizada o de cualquier otra operativa de inversión realizada en relación con este informe. Este informe ha sido encargado por la compañía con carácter previo a su admisión a cotización en el mercado de valores, a efectos meramente informativos. La empresa ha anunciado su intención de ser admitida a cotización en fechas próximas.

Este informe ha sido elaborado por el analista en su capacidad individual sin conexión alguna con cualquier entidad donde pueda ejercer funciones de analista financiero.

### **SERVICIO COORDINADO POR:**

El Instituto Español de Analistas Financieros ( en adelante “ IEF ” ) presta el servicio IN RESEARCH sin ánimo de lucro y con el único objetivo de contribuir al incremento de la transparencia y liquidez de los mercados de capitales, fomentando y facilitando el análisis financiero y el seguimiento de las empresas a través de analistas financieros independientes. El IEF no ha intervenido en la realización del informe que reconoce pertenece al emisor del valor o instrumento financiero analizado y/o al analista o sociedad que lo suscribe. Por lo anterior, el IEF no asume responsabilidad alguna en relación con las decisiones de inversión que se adopten tomando en consideración el mismo y/o los daños o perjuicios directos e indirectos que puedan sufrir quienes formalicen operaciones basadas en el presente informe.

El presente informe no constituye una recomendación de inversión, ni invitación, oferta, solicitud u obligación por parte del IEF para llevar a cabo una operación o transacción alguna sobre los valores o instrumentos financieros objeto del Informe. El IEF no es responsable del contenido, exactitud y veracidad del informe, ni de ninguna pérdida financiera, ni decisión tomada sobre la base de la información contenida en el informe. Ni el IEF, sus administradores, representantes, asociados, sociedades controladas, directores, socios, empleados o asesores asumen responsabilidad alguna en relación con la información contenida en el informe, ni de cualquier uso de la misma.