

Oryzon Genomics, S.A.

Estados Financieros Intermedios del
ejercicio de seis meses terminado el
30 de junio de 2022 e
Informe de Gestión Intermedio, junto con
el Informe de Auditoría Independiente

INFORME DE AUDITORÍA DE ESTADOS FINANCIEROS INTERMEDIOS EMITIDO POR UN AUDITOR INDEPENDIENTE

A los accionistas de Oryzon Genomics, S.A. por encargo de los administradores:

Informe sobre los Estados Financieros Intermedios

Opinión

Hemos auditado los Estados Financieros Intermedios de Oryzon Genomics, S.A. (la Sociedad), que comprenden el balance de situación a 30 de junio de 2022, la cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto, el estado de flujos de efectivo y las notas explicativas correspondientes al período de seis meses terminado en dicha fecha (denominados conjuntamente "los Estados Financieros Intermedios").

En nuestra opinión, los Estados Financieros Intermedios adjuntos expresan, en todos los aspectos significativos, la imagen fiel del patrimonio y de la situación financiera de la Sociedad a 30 de junio de 2022, así como de sus resultados y flujos de efectivo correspondientes al período de seis meses terminado en dicha fecha, de conformidad con el marco normativo de información financiera que resulta de aplicación (que se identifica en la nota 2.a de las notas explicativas) y, en particular, con los principios y criterios contables contenidos en el mismo.

Fundamento de la opinión

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

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

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

Cuestiones clave de la auditoría

Las cuestiones clave de la auditoría son aquellas cuestiones que, según nuestro juicio profesional, han sido de la mayor significatividad en nuestra auditoría de los Estados Financieros Intermedios del periodo actual. Estas cuestiones han sido tratadas en el contexto de nuestra auditoría de los Estados Financieros Intermedios en su conjunto, y en la formación de nuestra opinión sobre estos, y no expresamos una opinión por separado sobre esas cuestiones.

Capitalización y análisis de recuperabilidad de gastos de desarrollo

Descripción

La Sociedad dedica la práctica totalidad de sus recursos a ejecutar proyectos de investigación y desarrollo, utilizando tanto recursos internos como subcontratando a terceros parte de las actividades. Tal y como se describe en la Nota 4.a.1 de las notas explicativas adjuntas, la Sociedad mantiene el criterio de capitalizar los gastos de desarrollo que cumplen con los requisitos establecidos en la normativa contable en vigor, lo que requiere, en algunos casos, de la aplicación de juicios y estimaciones significativos, especialmente en la evaluación de los costes que deben ser capitalizados, así como en la evaluación de la rentabilidad técnica, económica y comercial de los proyectos en curso.

Dada la relevancia del importe capitalizado al 30 de junio de 2022 en concepto de desarrollo, que asciende a 66,8 millones de euros, y el elevado grado de juicio requerido en la realización de las estimaciones anteriormente indicadas, hemos considerado que la situación descrita constituye una cuestión clave de nuestra auditoría.

Procedimientos aplicados en la auditoría

Nuestros procedimientos de auditoría han incluido la revisión del diseño e implementación de los controles relevantes que mitigan los riesgos asociados al proceso de activación y análisis de recuperabilidad de estos costes, así como la realización de pruebas de verificación de que los citados controles operan eficazmente.

Adicionalmente, hemos comprobado que los diferentes proyectos reconocidos en el balance de situación estuvieran específicamente individualizados, sus costes claramente establecidos y calculados de conformidad con el método de imputación de costes directos e indirectos implantado por la Sociedad.

En este sentido, hemos obtenido un adecuado entendimiento de dicho método y hemos evaluado la razonabilidad de los criterios aplicados para distinguir entre costes directos imputables a proyectos de investigación, costes directos imputables a proyectos de desarrollo y costes no imputables a proyectos, así como la razonabilidad de los criterios de imputación de costes indirectos.

Capitalización y análisis de recuperabilidad de gastos de desarrollo

Descripción

Procedimientos aplicados en la auditoría

También hemos verificado, en base selectiva, que los importes activados cumplen los requisitos para que puedan ser capitalizados y hemos obtenido y revisado el análisis realizado por la Sociedad sobre la existencia de motivos fundados de éxito técnico y de rentabilidad económico-comercial, así como de la existencia de fondos suficientes para poder finalizar los proyectos.

Por último, hemos evaluado si los desgloses de información incluidos en las Notas 4.a.1, 6 y 15.e de las notas explicativas adjuntas en relación con esta cuestión resultan adecuados a los requeridos por el marco normativo aplicable.

Otra información: Informe de gestión intermedio

La otra información comprende exclusivamente el informe de gestión intermedio correspondiente al período de seis meses terminado el 30 de junio de 2022, que contiene las explicaciones que los administradores de la Sociedad consideran oportunas sobre los hechos importantes acaecidos en este período y su incidencia en los Estados Financieros Intermedios presentados, así como sobre la información requerida conforme a lo previsto en el artículo 15 del Real Decreto 1362/2007, cuya formulación es responsabilidad de los administradores de la Sociedad y no forma parte integrante de los Estados Financieros Intermedios.

Nuestra opinión de auditoría sobre los Estados Financieros Intermedios no cubre el informe de gestión intermedio. Nuestra responsabilidad sobre el informe de gestión intermedio, de conformidad con lo exigido por la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas, consiste en evaluar e informar sobre la concordancia del informe de gestión intermedio con los Estados Financieros Intermedios, a partir del conocimiento de la entidad obtenido en la realización de la auditoría de los citados estados financieros intermedios, así como en evaluar e informar de si el contenido y presentación del informe de gestión intermedio son conformes a la normativa que resulta de aplicación. Si, basándonos en el trabajo que hemos realizado, concluimos que existen incorrecciones materiales, estamos obligados a informar de ello.

Sobre la base del trabajo realizado, según lo descrito en el párrafo anterior, la información que contiene el informe de gestión intermedio concuerda con la de los Estados Financieros Intermedios correspondientes al período de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 y su contenido y presentación son conformes a la normativa que resulta de aplicación.

Responsabilidad de los administradores y de la comisión de auditoría y cumplimiento en relación con los Estados Financieros Intermedios

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

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

La comisión de auditoría y cumplimiento es responsable de la supervisión del proceso de elaboración y presentación de los Estados Financieros Intermedios.

Responsabilidades del auditor en relación con la auditoría de los Estados Financieros Intermedios

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

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

En el Anexo I de este informe de auditoría se incluye una descripción más detallada de nuestras responsabilidades en relación con la auditoría de los Estados Financieros Intermedios. Esta descripción, que se encuentra en las páginas 6 y 7 de este documento, es parte integrante de nuestro informe de auditoría.

Informe sobre otros requerimientos legales y reglamentarios

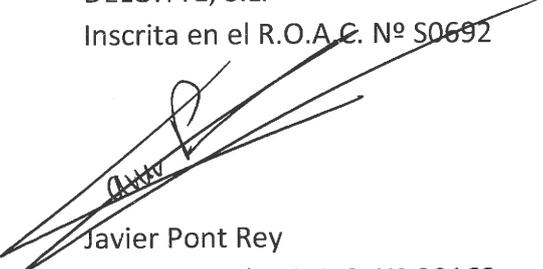
Periodo de contratación

La Junta General de Accionistas celebrada el 29 de junio de 2022 nos nombró como auditores por un período de 1 año, contados a partir del ejercicio finalizado el 31 de diciembre de 2021.

Con anterioridad, fuimos designados por acuerdo de la Junta General de Accionistas para el periodo de 3 años y hemos venido realizando el trabajo de auditoría de cuentas de forma ininterrumpida desde el ejercicio finalizado el 31 de diciembre de 2018.

DELOITTE, S.L.

Inscrita en el R.O.A.C. Nº S0692


Javier Pont Rey

Inscrito en el R.O.A.C. Nº 20163

21 de julio de 2022

Col·legi
de Censors Jurats
de Comptes
de Catalunya

DELOITTE, S.L.

2022 Núm. 20/22/14176

IMPORT COL·LEGIAL: 96,00 EUR
Informe d'auditoria de comptes subjecte
a la normativa d'auditoria de comptes
espanyola o internacional

Anexo I de nuestro informe de auditoría

Adicionalmente a lo incluido en nuestro informe de auditoría, en este Anexo incluimos nuestras responsabilidades respecto a la auditoría de los Estados Financieros Intermedios.

Responsabilidades del auditor en relación con la auditoría de los Estados Financieros Intermedios

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

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

- Evaluamos la presentación global, la estructura y el contenido de los Estados Financieros Intermedios, incluida la información revelada, y si los Estados Financieros Intermedios representan las transacciones y hechos subyacentes de un modo que logran expresar la imagen fiel.

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

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

Entre las cuestiones que han sido objeto de comunicación a la comisión de auditoría y cumplimiento de la entidad, determinamos las que han sido de la mayor significatividad en la auditoría de los Estados Financieros Intermedios del periodo actual y que son, en consecuencia, las cuestiones clave de la auditoría.

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

Oryzon Genomics, S.A.

Estados Financieros Intermedios a 30 de junio de 2022

Incluye Informe de auditoría independiente de Estados Financieros Intermedios.

Estados Financieros Intermedios

ORYZON GENOMICS, S.A.
BALANCE DE SITUACIÓN A 30 DE JUNIO DE 2022

(expresado en euros)

ACTIVO	Nota	<u>30.06.2022</u>	<u>31.12.2021</u>
ACTIVO NO CORRIENTE		69.708.771	62.778.463
Inmovilizado intangible	6	67.137.227	60.254.411
Desarrollo		66.813.863	59.624.007
Aplicaciones informáticas		112.421	95.267
Otro inmovilizado intangible		210.943	535.137
Inmovilizado material	5	678.040	682.421
Instalaciones técnicas y otro inmovilizado material		678.040	682.421
Inversiones financieras a largo plazo	8	29.922	29.498
Otros activos financieros		29.922	29.498
Activos por impuesto diferido	14	1.863.582	1.812.133
ACTIVO CORRIENTE		26.627.325	32.605.957
Existencias		92.032	103.796
Materias primas y otros aprovisionamientos		92.032	103.796
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	9	3.608.706	3.644.965
Personal		450	14
Activos por impuesto corriente	14	2.086.945	2.483.431
Otros créditos con las Administraciones Públicas	14	1.521.311	1.161.520
Periodificaciones a corto plazo		211.300	132.458
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes		22.715.287	28.724.738
Tesorería		22.715.287	28.724.738
TOTAL ACTIVO		96.336.096	95.384.420

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del balance de situación a 30 de junio de 2022.

ORYZON GENOMICS, S.A.
BALANCE DE SITUACIÓN A 30 DE JUNIO DE 2022

(expresado en euros)

PATRIMONIO NETO Y PASIVO	Nota	30.06.2022	31.12.2021
PATRIMONIO NETO		70.117.977	71.262.030
Fondos propios	10	64.527.228	65.825.631
Capital		2.653.145	2.653.145
Capital suscrito	10a	2.653.145	2.653.145
Prima de emisión		73.961.281	73.961.281
Reservas		(2.008.294)	(2.008.294)
Legal y estatutarias	10b	47.182	47.182
Otras reservas		(2.055.476)	(2.055.476)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	10d	(693.974)	(693.974)
Resultados de ejercicios anteriores		(8.086.527)	(3.399.557)
(Resultados negativos de ejercicios anteriores)		(8.086.527)	(3.399.557)
Resultado del ejercicio	3	(1.298.403)	(4.686.970)
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	5.590.749	5.436.399
PASIVO NO CORRIENTE		13.260.067	15.450.753
Provisiones a largo plazo	18	-	284.934
Obligaciones por prestaciones a largo plazo al personal		-	284.934
Deudas a largo plazo	11	11.396.485	13.353.686
Deuda con entidades de crédito		8.384.107	10.346.639
Acreedores por arrendamiento financiero		88.992	-
Otros pasivos financieros		2.923.386	3.007.047
Pasivos por impuesto diferido	14	1.863.582	1.812.133
PASIVO CORRIENTE		12.958.052	8.671.637
Provisiones a corto plazo	18	261.307	-
Obligaciones por prestaciones a corto plazo al personal		261.307	-
Deudas a corto plazo	11	6.827.933	4.305.727
Deuda con entidades de crédito		5.961.525	3.424.263
Acreedores por arrendamiento financiero		19.946	-
Otros pasivos financieros		846.462	881.464
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	12a	4.916.432	3.518.452
Proveedores		4.313.147	2.909.778
Personal (remuneraciones pendientes de pago)		324.211	326.406
Otras deudas con las Administraciones Públicas	14	279.074	282.268
Periodificaciones	12b	952.380	847.458
TOTAL PATRIMONIO NETO Y PASIVO		96.336.096	95.384.420

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del balance de situación a 30 de junio de 2022.

ORYZON GENOMICS, S.A.

**CUENTA DE PÉRDIDAS Y GANANCIAS CORRESPONDIENTE AL PERIODO
DE SEIS MESES TERMINADO EL 30 DE JUNIO DE 2022**

(expresado en euros)

	Nota	<u>Junio 2022</u>	<u>Junio 2021</u>
OPERACIONES CONTINUADAS			
Trabajos realizados por la empresa para su activo	6	7.189.856	4.904.465
Aprovisionamientos	15b	(252.159)	(397.482)
Consumo de materiales y mercaderías		(252.159)	(397.482)
Otros ingresos de explotación		5.993	9.808
Ingresos accesorios y otros de gestión corriente		2.631	1.771
Subvenciones de explotación incorporadas al resultado del ejercicio	19	3.362	8.037
Gastos de personal	15c	(1.756.410)	(2.385.960)
Sueldos, salarios y asimilados		(1.562.195)	(2.132.593)
Cargas sociales		(256.783)	(253.367)
Provisiones		62.568	-
Otros gastos de explotación	15d	(8.405.894)	(5.380.173)
Servicios exteriores		(8.382.703)	(5.345.229)
Tributos		(23.191)	(34.944)
Amortización del inmovilizado	5 y 6	(79.111)	(68.512)
Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado	5	-	(403)
Resultados por enajenaciones y otros		-	(403)
RESULTADO DE EXPLOTACIÓN		<u>(3.297.725)</u>	<u>(3.318.257)</u>
Gastos financieros	15g	(252.025)	(221.574)
Por deudas con terceros		(252.025)	(221.574)
Diferencias de cambio	15f	112.953	28.711
RESULTADO FINANCIERO		<u>(139.072)</u>	<u>(192.863)</u>
RESULTADO ANTES DE IMPUESTOS		<u>(3.436.797)</u>	<u>(3.511.120)</u>
Impuestos sobre beneficios	14	2.138.394	2.492.740
RESULTADO DEL EJERCICIO		<u>(1.298.403)</u>	<u>(1.018.380)</u>

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante de la cuenta de pérdidas y ganancias correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022.

ORYZON GENOMICS, S.A.

ESTADO DE CAMBIOS EN EL PATRIMONIO NETO CORRESPONDIENTE AL PERIODO DE SEIS MESES TERMINADO A 30 DE JUNIO DE 2022

(Expresado en euros)

A) ESTADO DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS

	Nota	<u>Junio 2022</u>	<u>Junio 2021</u>
Resultado de la cuenta de pérdidas y ganancias		<u>(1.298.403)</u>	<u>(1.018.380)</u>
Ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto			
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	205.799	37.237
Efecto impositivo	14 y 19	(51.449)	(9.309)
Total ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto		<u>154.350</u>	<u>27.928</u>
Transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias			
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	-	-
Efecto impositivo	14 y 19	-	-
Total transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias		<u>-</u>	<u>-</u>
TOTAL DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS		<u><u>(1.144.053)</u></u>	<u><u>(990.452)</u></u>

B) ESTADO TOTAL DE CAMBIOS EN EL PATRIMONIO NETO

	Nota	Capital escriturado	Prima de emisión	Reservas	(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	Resultados de ejercicios anteriores	Resultado del Ejercicio	Subvenciones, donaciones y legados y recibidos	TOTAL
SALDO A 31 DE DICIEMBRE DE 2020		2.653.145	73.961.281	(1.998.093)	(693.974)	-	(3.399.557)	5.407.989	75.930.791
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(1.018.380)	27.928	(990.452)
Otras variaciones del patrimonio neto	3 y 10	-	-	(10.201)	-	(3.399.557)	3.399.557	-	(10.201)
SALDO A 30 DE JUNIO DE 2021		2.653.145	73.961.281	(2.008.094)	(693.974)	(3.399.557)	(1.018.380)	5.435.917	74.930.138
SALDO A 31 DE DICIEMBRE DE 2021		2.653.145	73.961.281	(2.008.294)	(693.974)	(3.399.557)	(4.686.970)	5.436.399	71.262.030
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(1.298.403)	154.350	(1.144.053)
Otras variaciones del patrimonio neto	3 y 10	-	-	-	-	(4.686.970)	4.686.970	-	-
SALDO A 30 DE JUNIO DE 2022		2.653.145	73.961.281	(2.008.294)	(693.974)	(8.086.527)	(1.298.403)	5.590.749	70.117.977

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del estado de cambios en el patrimonio neto correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022.

ORYZON GENOMICS, S.A.
ESTADO DE FLUJOS DE EFECTIVO CORRESPONDIENTE AL PERIODO
DE SEIS MESES TERMINADO EL 30 DE JUNIO DE 2022

(expresado en euros)

	Nota	<u>Junio 2022</u>	<u>Junio 2021</u>
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE EXPLOTACIÓN		(1.570.694)	(2.101.064)
Resultado del ejercicio antes de impuestos		(3.436.797)	(3.511.120)
Ajustes del resultado		180.394	534.421
Amortización del inmovilizado (+)	5 y 6	79.111	68.512
Variación de provisiones (+/-)	18	(62.568)	-
Resultados por bajas y enajenaciones del inmovilizado (+/-)	5	-	403
Gastos financieros (+)	15g	252.025	221.574
Diferencias de cambio (+/-)		(121.449)	(83.636)
Otros ingresos y gastos (-/+)	18	33.275	327.568
Cambios en el capital corriente		(639.372)	(297.454)
Existencias (+/-)		11.764	22.592
Deudores y otras cuentas a cobrar (+/-)		(360.228)	(501.481)
Otros activos corrientes (+/-)		(78.842)	(91.993)
Acreedores y otras cuentas a pagar (+/-)		(212.066)	273.428
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación		2.325.081	1.173.089
Pagos de intereses (-)		(158.350)	(126.248)
Cobros (pagos) por impuesto sobre beneficios (+/-)	14	2.483.431	1.299.337
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE INVERSIÓN		(5.345.384)	(5.687.864)
Pagos por inversiones (-)		(5.345.384)	(5.690.270)
Inmovilizado intangible	6	(5.278.404)	(5.623.784)
Inmovilizado material	5	(66.980)	(65.560)
Otros activos financieros	8	-	(926)
Cobros por desinversiones (+)		-	2.406
Otros activos financieros	8	-	2.406
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE FINANCIACIÓN		680.164	1.827.880
Cobros y pagos por instrumentos de patrimonio		143.527	-
Subvenciones, donaciones y legados recibidos (+)		143.527	-
Cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero		536.637	1.827.880
Emisión		2.602.540	4.560.151
Deudas con entidades de crédito (+)		1.925.000	4.300.000
Otras deudas (+)		677.540	260.151
Devolución y amortización de		(2.065.903)	(2.732.271)
Deudas con entidades de crédito (-)		(1.373.076)	(2.026.024)
Otras deudas (-)		(692.827)	(706.247)
EFFECTO DE LAS VARIACIONES DE LOS TIPOS DE CAMBIO		226.463	85.040
AUMENTO/DISMINUCIÓN NETA DEL EFECTIVO O EQUIVALENTES		(6.009.451)	(5.876.008)
Efectivo o equivalentes al comienzo del ejercicio		28.724.738	39.604.888
Efectivo o equivalentes al final del ejercicio		22.715.287	33.728.880

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del estado de flujos de efectivo correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022.

ORYZON GENOMICS, S.A.

NOTAS EXPLICATIVAS A 30 DE JUNIO DE 2022

1. Actividad

Oryzon Genomics, S.A. se constituyó el 2 de junio de 2000. Su domicilio social se encuentra en la calle Carrera de San Jerónimo, número 15, de Madrid.

El objeto social, de acuerdo con los estatutos, y su actividad principal abarca las actividades descritas a continuación:

- 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) 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.
- f) 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.

En fecha 14 de diciembre de 2015 se produjo la admisión a negociación de todas las acciones de la Sociedad en las Bolsas de Valores de Madrid, Barcelona, Bilbao y Valencia.

La moneda funcional de la Sociedad es el euro. Las operaciones en moneda distinta de la moneda funcional se registran de conformidad con las políticas establecidas en la Nota 4.m.

2. Bases de presentación de las cuentas anuales

a) Marco normativo de información financiera

Los Estados financieros intermedios, compuestos por el balance de situación, la cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto, el estado de flujos de efectivo y las notas explicativas 1 a 23, se han preparado a partir de los registros contables, habiéndose aplicado las disposiciones legales vigentes en materia contable, en concreto, el Plan General de Contabilidad aprobado por el Real Decreto 1514/2007, de 16 de noviembre y sus modificaciones aprobadas por el Real Decreto 1159/2010, de 17 de septiembre y por el Real Decreto 602/2016, de 2 de diciembre, y por el real decreto 01/2021, de 12 de enero, así como el Código de Comercio, la Ley de Sociedades de Capital y la demás legislación mercantil que le es aplicable, con el objeto de mostrar la imagen fiel del patrimonio, de la situación financiera, de los resultados, de los cambios en el patrimonio neto y de los flujos de efectivo correspondientes al ejercicio.

Con fecha 12 de enero de 2021, se ha publicado en el BOE el Real Decreto 01/2021, de 12 de enero, por el que se modifican el Plan General de Contabilidad aprobado por el Real Decreto 1514/2007, de 16 de noviembre; el Plan General de Contabilidad de Pequeñas y Medianas Empresas aprobado por el Real Decreto 1515/2007, de 16 de noviembre; las Normas para la Formulación de Cuentas Anuales Consolidadas aprobadas por el Real Decreto 1159/2010, de 17 de septiembre; y las Normas de Adaptación del Plan General de Contabilidad a las entidades sin fines lucrativos aprobadas por el Real Decreto 1491/2011, de 24 de octubre.

A efectos de aplicación de las Normas Internacionales de Información Financiera (NIIF), se presentan a continuación los ajustes de reconciliación identificados en el balance de situación a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021, y en la cuenta de pérdidas y ganancias a 30 de junio de 2022 y 2021.

	30.06.2022	30.06.2021
RESULTADO DEL EJERCICIO (PGC)	(1.298.403)	(1.018.380)
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	5.999	4.527
<i>Otros gastos de explotación</i>	72.912	70.992
<i>Amortización del inmovilizado</i>	(61.620)	(59.790)
<i>Gastos financieros</i>	(5.293)	(6.675)
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	10.263	25.126
<i>Deterioro y resultado por enajenaciones de instrumentos financieros</i>	10.263	25.126
TOTAL AJUSTES NIIF	10.262	29.653
RESULTADO DEL EJERCICIO (NIIF)	(1.282.141)	(988.727)
	30.06.2022	31.12.2021
PATRIMONIO NETO (PGC)	70.117.977	71.262.030
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	(51.247)	(57.246)
<i>Resultado del periodo</i>	5.999	9.738
<i>Resultados de ejercicios anteriores</i>	(57.246)	(66.984)
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(56.824)	(67.087)
<i>Resultado del periodo</i>	10.263	33.423
<i>Resultados de ejercicios anteriores</i>	(67.087)	(100.510)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(5.590.749)	(5.436.399)
TOTAL AJUSTES NIIF	(5.698.820)	(5.560.732)
PATRIMONIO NETO (NIIF)	64.419.157	65.701.298

	<u>30.06.2022</u>	<u>31.12.2021</u>
TOTAL ACTIVO (PGC)	96.336.096	95.384.420
<u>ACTIVO NO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	359.429	421.049
<i>Terrenos y construcciones</i>	359.429	421.049
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(433)	(417)
<i>Otros activos financieros</i>	(433)	(417)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(7.454.331)	(7.248.532)
<u>ACTIVO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(56.391)	(66.670)
<i>Tesorería</i>	(56.391)	(66.670)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	-	-
<i>Deudores varios</i>	2.086.945	2.483.431
<i>Activos por impuesto corriente</i>	(2.086.945)	(2.483.431)
TOTAL AJUSTES NIIF	(7.151.726)	(6.894.570)
TOTAL ACTIVO (NIIF)	89.184.370	88.489.850
	30.06.2022	31.12.2021
TOTAL PASIVO (PGC)	26.218.119	24.122.390
<u>PASIVO NO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	264.855	332.474
<i>Otros pasivos financieros</i>	264.855	332.474
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(1.863.582)	(1.812.133)
<u>PASIVO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	145.821	145.821
<i>Otros pasivos financieros</i>	145.821	145.821
TOTAL AJUSTES NIIF	(1.452.906)	(1.333.838)
TOTAL PASIVO (NIIF)	24.765.213	22.788.552

Salvo indicación de lo contrario, todas las cifras de las notas explicativas están expresadas en euros, siendo ésta la moneda funcional de la Sociedad y la moneda de presentación.

b) Principios contables

Los Estados financieros intermedios se han preparado de acuerdo con los principios contables obligatorios recogidos en el PGC español. No existe ningún principio contable que, siendo significativo su efecto, se haya dejado de aplicar.

c) Aspectos críticos de la valoración y estimación de la incertidumbre.

En la elaboración de los estados financieros intermedios adjuntos se han utilizado estimaciones realizadas por los administradores para valorar algunos de los activos, pasivos, ingresos, gastos y compromisos que figuran registrados en ellas. Básicamente estas estimaciones se refieren a:

- La separación de los gastos entre investigación y desarrollo y la evaluación de las fases de los diferentes proyectos (nota 4a)
- La vida útil de los activos intangibles y materiales (notas 4a y 4b)
- Evaluación sobre la capacidad de recuperación de determinados activos intangibles (nota 4a)
- Deterioro del valor del inmovilizado intangible y material (nota 4c)
- Las provisiones de ganancias fiscales futuras que hacen probable la aplicación de activos por impuesto diferido (nota 4h)
- El valor de las provisiones por pagos basados en instrumentos de patrimonio (nota 4l)

Estas estimaciones se han realizado sobre la base de la mejor información disponible hasta la fecha de formulación de los Estados financieros intermedios. Cualquier acontecimiento futuro no conocido a la fecha de elaboración de estas estimaciones, podría dar lugar a modificaciones (al alza o a la baja), lo que se realizaría, en su caso, de forma prospectiva.

d) Comparación de la información

La cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto y el estado de flujos de efectivo correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 se han elaborado de forma comparativa con los correspondientes al mismo período de seis meses finalizado al 30 de junio de 2021. El balance de situación a 30 de junio de 2022 se presenta de forma comparativa con el de 31 de diciembre de 2021. Asimismo, todas las notas explicativas son comparativas de acuerdo a lo considerado en la elaboración de dichos Estados Financieros Intermedios.

e) Clasificación de las partidas corrientes y no corrientes

Para la clasificación de las partidas corrientes se ha considerado el plazo máximo de un año a partir de la fecha de los presentes Estados Financieros Intermedios.

f) Cambios en estimaciones

En la formulación de los Estados Financieros Intermedios correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 no se ha producido ningún cambio relevante en relación con las estimaciones significativas aplicadas en la formulación de las cuentas anuales del ejercicio 2021.

g) Cambios de criterios contables

En la elaboración de los Estados Financieros Intermedios correspondientes al periodo de seis

meses terminado el 30 de junio de 2022, no se han producido cambios de criterio significativos en relación con los aplicados en la formulación de las cuentas anuales del ejercicio 2021.

3. Aplicación del resultado

El 29 de junio de 2022 la Junta General de Accionistas aprobó la aplicación del resultado del ejercicio 2021, consistente en destinar las pérdidas obtenidas de 4.686.970 euros a resultados negativos de ejercicios anteriores.

La Sociedad no ha repartido dividendos en los últimos cinco ejercicios.

4. Normas de registro y valoración

Las principales normas de registro y valoración utilizadas para la formulación de los Estados Financieros Intermedios son las siguientes:

a) Inmovilizado intangible

Como norma general, el inmovilizado intangible se registra y se valora inicialmente por su precio de adquisición o coste de producción, minorado, posteriormente, por la correspondiente amortización acumulada y, en su caso, por las pérdidas por deterioro que haya experimentado. En particular se aplican los siguientes criterios:

a.1) Gastos de investigación y desarrollo

Los gastos de investigación incurridos en el periodo se registran en la cuenta de pérdidas y ganancias, no activándose los que cumplen determinados requisitos establecidos en el plan general contable español, y en la resolución de 28 de mayo de 2013, del Instituto de Contabilidad y Auditoría de Cuentas, por la que se dictan las normas de registro, valoración e información a incluir en la memoria del inmovilizado intangible, siendo este el mismo criterio al recogido en las Normas Internacionales de Información Financiera para el registro de los gastos de investigación y desarrollo.

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

- Existencia de un proyecto específico e individualizado que permita valorar de forma fiable el desembolso atribuible a la realización del proyecto.

Por proyecto de desarrollo deben entenderse todas aquellas actividades relativas a una molécula determinada (i.e. ORY-1001, ORY-2001, ...) desarrolladas a lo largo del tiempo, que pueden llegar a conformar un activo intangible, en el que se incorporan valorados económicamente los costes de desarrollo preclínico, de desarrollo clínico (Fase I, II ...), con respecto de los diferentes estudios realizados (i.e. Alice, Portico ...), e indicaciones a las que dicha molécula pueda ir dirigida (i.e. AML – Leucemia mieloide aguda - , BPD – Borderline Personality Disorder-...).

- 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.
- 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.

Para la determinación de la previsión de viabilidad de éxito económico-comercial de los proyectos, cuando los proyectos de desarrollo se encuentran en fases de nominación de candidato se utilizan valoraciones internas. Cuando los proyectos de desarrollo se encuentran en fases clínicas, y se encuentran disponibles análisis de valoración de la Sociedad realizados por terceros, y estos incorporan una valoración “por partes”, adjudicando un valor actual a un proyecto de desarrollo de la Sociedad, estos se utilizan alternativamente a las valoraciones internas para comparar el valor neto contable de los proyectos de desarrollo con el valor actual adjudicado en dicho análisis, por cuanto considera los flujos de efectivo y, en consecuencia, determina el importe recuperable del proyecto de desarrollo, y por ello la previsión de viabilidad de éxito económico-comercial.

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.

El desarrollo de una molécula se inicia en la etapa denominada “desarrollo preclínico”, etapa determinante de la viabilidad de una molécula con respecto a su éxito técnico, que comprende dos partes bien diferenciadas, una fase inicial de cribado, refinamiento y selección de nuevas moléculas candidatas a fármaco, es lo que se conoce como “optimización de cabezas de serie o candidatos” que concluye con la “nominación de candidato”, o momento en el que se eligen unas pocas moléculas - usualmente entre una (1) y cinco (5), ya que es habitual en la industria considerar una molécula adicional al primer candidato o “back-up”- que cumplen necesariamente con unos requisitos farmacológicos determinados, como son, entre otros, una adecuada potencia in vitro e in vivo, una selectividad satisfactoria, unas propiedades físico-químicas adecuadas para la ruta de administración buscada, una farmacocinética correcta y pruebas de la eficacia del medicamento (candidato) en animales o sistemas “in vitro”, en definitiva, un buen balance entre la eficacia observada y la toxicidad detectada en esta primera etapa.

Tras la nominación formal de un candidato se procede a la segunda etapa que consiste en caracterizar su seguridad mediante la fase conocida como “toxicología regulatoria” cuyos contenidos están tasados por la legislación y suponen un salto de inversión notable. Esta fase se realiza con empresas especializadas con instalaciones y procedimientos certificados por la FDA y la EMEA en al menos dos especies animales diferentes y constituye el requisito indispensable para obtener la autorización por parte de las entidades reguladoras para proceder a la realización de los primeros ensayos clínicos en humanos.

Con el objeto a establecer una mayor identificabilidad con respecto al momento concreto en que se produce el inicio de la fase de desarrollo, se ha establecido a partir del ejercicio económico 2020, que: “la fase de inicio de desarrollo se produce en el momento en que la Sociedad define una molécula que es nominada como candidata, formalmente reconocida o ratificada por el Consejo de Administración, con el objeto de confirmar la voluntad de continuar completando y asignando recursos al nuevo activo intangible (Desarrollo) para la ejecución de la toxicología regulatoria y los procedimientos de fabricación del fármaco adecuados para su administración a seres humanos”.

Este criterio restrictivo limita a una única molécula lo que se conoce como “nominación de candidato”, o momento en el que se eligen unas pocas moléculas, aumentando significativamente el grado de prudencia en la valoración del activo intangible (desarrollo), frente al principio de devengo por el que se reconocen en el ejercicio los ingresos por trabajos para el propio inmovilizado, al entenderse que esta valoración restrictiva no menoscaba la imagen fiel que deben reflejar las cuentas anuales, y que se enmarca en el grado de subjetividad al que están sometidas cuantas estimaciones y provisiones se adoptan en el marco regulatorio bajo el que se presentan las cuentas anuales.

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.

A partir del momento en que se licencia, se inicia la amortización del proyecto de desarrollo en función de la vida útil estimada según las características de cada activo y su capacidad generadora de efectivo con respecto al acuerdo de licencia que corresponda.

Adicionalmente, en el caso de que existan dudas razonables sobre el éxito técnico o la rentabilidad económico-comercial del proyecto de desarrollo, es decir 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, se producirá un deterioro sobre los importes registrados en el activo imputándose directamente a pérdidas del ejercicio.

a.2) Propiedad industrial

Se valora inicialmente a coste de adquisición o de producción, incluyendo los costes de registro y formalización. Se amortiza siguiendo el método lineal, distribuyendo el coste de acuerdo con la vida útil estimada de los activos.

a.3) Aplicaciones informáticas

Bajo este concepto se incluyen los importes satisfechos por el acceso a la propiedad o por el derecho al uso de programas informáticos.

Los programas informáticos que cumplen los criterios de reconocimiento se activan a su coste de adquisición o elaboración. Se amortizan siguiendo el método lineal, distribuyendo el coste de acuerdo con la vida útil estimada de los activos según el porcentaje anual del 17%.

Los costes de mantenimiento de las aplicaciones informáticas se imputan a resultados del ejercicio en que se incurren.

b) Inmovilizado material

El inmovilizado material se valora por su precio de adquisición o coste de producción, incrementado en su caso, por las actualizaciones que puedan practicarse según lo establecido por las diversas disposiciones legales, y minorado por la correspondiente amortización acumulada y las pérdidas por deterioro experimentadas.

Los impuestos indirectos que gravan los elementos del inmovilizado material sólo se incluyen en el precio de adquisición o coste de producción cuando no son recuperables directamente de la Hacienda Pública.

Los costes de ampliación, modernización o mejoras que representan un aumento de la productividad, capacidad o eficiencia, o un alargamiento de la vida útil de los bienes, se contabilizan como un mayor coste de los mismos. Los gastos de conservación y mantenimiento se cargan a la cuenta de pérdidas y ganancias del ejercicio en que se incurren.

Los trabajos efectuados para el inmovilizado propio se reflejan en base al precio de coste de las materias primas y otras materias consumibles, los costes directamente imputables a dichos bienes, así como una proporción razonable de los costes indirectos.

El inmovilizado material se amortiza siguiendo el método lineal, distribuyendo el coste de acuerdo con la vida útil estimada de los activos, según los siguientes porcentajes anuales:

Elemento	Porcentaje aplicado
Maquinaria genómica	6,7 - 15%
Ustillaje	12,5 - 20%
Mobiliario	5%
Equipos para proceso de la información	8 - 25%
Otro inmovilizado material	12,5 - 15%

Adicionalmente se aplican las siguientes normas particulares:

b.1) Bienes asociados a los arrendamientos operativos y otras operaciones de naturaleza similar:

Las inversiones realizadas que no sean separables de aquellos elementos utilizados mediante arrendamientos calificados como operativos, se contabilizan como inmovilizado material cuando cumplen la definición de activos.

La amortización de estas inversiones se realiza en función de su vida útil, que será la duración del contrato de arrendamiento o cesión, incluido el periodo de renovación cuando existen evidencias que soporten que la misma se vaya a producir o, cuando ésta sea inferior a la vida económica del activo.

c) Deterioro de valor del inmovilizado intangible y material

Se produce una pérdida por deterioro del valor de un elemento del inmovilizado material o intangible cuando su valor contable supera su valor recuperable, entendido éste como el mayor importe entre su valor razonable menos los costes de venta y su valor en uso.

A estos efectos, al menos al cierre del ejercicio, se evalúa, mediante el denominado “test de deterioro” si existen indicios de que algún inmovilizado material o intangible, o en su caso alguna unidad generadora de efectivo pueda estar deteriorados, en cuyo caso se procede a estimar su importe recuperable efectuando las correspondientes correcciones valorativas.

Los valores recuperables se calculan para cada unidad generadora de efectivo, si bien en el caso de inmovilizaciones materiales, siempre que sea posible, los cálculos de deterioro se efectúan elemento a elemento, de forma individualizada. La pérdida por deterioro se registra con cargo a la cuenta de resultados del ejercicio.

Cuando una pérdida por deterioro se revierte, el importe en libros del activo o de la unidad generadora de efectivo se incrementa en la estimación revisada de su importe recuperable, pero de tal modo que el importe en libros incrementado no supere el importe en libros que se habría determinado de no haberse reconocido ninguna pérdida por deterioro en ejercicios anteriores. Dicha reversión de una pérdida por deterioro de valor se reconoce como ingreso en la cuenta de pérdidas y ganancias.

d) Arrendamientos

Los arrendamientos se clasifican como arrendamientos financieros siempre que de las condiciones de los mismos se deduzca que se transfieren al arrendatario sustancialmente los riesgos y beneficios inherentes a la propiedad del activo objeto del contrato. Los demás arrendamientos se clasifican como arrendamientos operativos.

Arrendamientos operativos

Los gastos derivados de los acuerdos de arrendamiento operativo se contabilizan en la cuenta de pérdidas y ganancias en el ejercicio en que se devengan.

Cualquier cobro o pago que se realiza al contratar un arrendamiento operativo se trata como un cobro o pago anticipado, que se imputa a resultados a lo largo del periodo del arrendamiento, a medida que se ceden o reciben los beneficios del activo arrendado.

e) Instrumentos financieros

e.1) Activos financieros

Los activos financieros se clasifican, a efectos de su valoración, en las siguientes categorías:

e.1.1) Activos financieros a coste amortizado

Los activos financieros a coste amortizado son aquellos activos financieros para los que la Sociedad mantiene la inversión con el objeto de percibir flujos de efectivo derivados de la ejecución del contrato, y las condiciones contractuales del activo dan lugar a flujos de efectivo que son únicamente cobros de principal e intereses sobre el importe del principal pendiente.

Estos corresponden a créditos, por operaciones comerciales o no comerciales, originadas en la venta de bienes, entregas de efectivo o prestación de servicios, cuyos cobros son de cuantía determinada o determinable, y que no se negocian en un mercado activo.

Se registran inicialmente al valor razonable de la contraprestación entregada más los costes de la transacción que sean directamente atribuibles. Se valoran posteriormente a su coste amortizado, registrando en la cuenta de resultados los intereses devengados en función de su tipo de interés efectivo.

No obstante lo anterior, los créditos con vencimiento no superior a un año valorados inicialmente por su valor nominal, se siguen valorando por dicho importe, salvo que se hubieran deteriorado.

En el caso de que en los activos financieros a coste amortizado existan evidencias objetivas de deterioro, se realizan correcciones valorativas que se registran en función de la diferencia entre el valor en libros y el valor actual al cierre del ejercicio de los flujos de efectivo futuros que se estima van a generar, descontados al tipo de interés efectivo calculado en el momento de su reconocimiento inicial. Estas correcciones se reconocen en la cuenta de pérdidas y ganancias.

e.1.2) Activos financieros a coste

Los activos financieros a coste incluyen las siguientes inversiones: a) instrumentos de patrimonio de empresas del Grupo, multigrupo y asociadas; b) instrumentos de patrimonio cuyo valor razonable no pueda determinarse con fiabilidad, y los derivados que tengan como subyacente a estas inversiones; c) activos financieros híbridos cuyo valor razonable no pueda estimarse de manera fiable, salvo que se cumplan los requisitos para su contabilización a coste amortizado; d) aportaciones realizadas en contratos de cuentas en participación y similares; e) préstamos participativos con intereses de carácter contingente; f) activos financiero que deberían clasificarse en la siguiente categoría pero su valor razonable no puede estimarse de forma fiable.

Los activos financieros a coste se valoran por su coste, minorado, en su caso, por el importe acumulado de las correcciones valorativas por deterioro. Dichas correcciones se calculan como la diferencia entre su valor en libros y el importe recuperable, entendido éste como el mayor importe entre su valor razonable menos los costes de venta y el valor actual de los flujos de efectivo futuros derivados de la inversión. Salvo mejor evidencia del importe recuperable de las inversiones en instrumentos de patrimonio, se tiene en consideración el patrimonio neto de la entidad participada, corregido por las plusvalías tácitas existentes en la fecha de la valoración, netas del efecto impositivo.

e.2) Pasivos financieros a coste amortizado:

Son pasivos financieros aquellos débitos y partidas a pagar que se han originado en la compra de bienes y servicios por operaciones de tráfico de la empresa, o también aquellos que, sin tener un origen comercial, no pueden ser considerados como instrumentos financieros derivados.

Se valoran inicialmente al valor razonable de la contraprestación recibida, ajustada por los costes de la transacción directamente atribuibles. Con posterioridad, dichos pasivos se valoran de acuerdo con su coste amortizado, empleando para ello el tipo de interés efectivo.

No obstante lo anterior, los débitos por operaciones comerciales con vencimiento no superior a un año y que no tengan un tipo de interés contractual se valoran inicialmente por su valor nominal, siempre y cuando el efecto de no actualizar los flujos de efectivo no sea significativo.

Los débitos y partidas a pagar se valoran, con posterioridad, por su coste amortizado, empleando para ello el tipo de interés efectivo. Aquellos que, de acuerdo a lo comentado en el párrafo anterior, se valoran inicialmente por su valor nominal, continúan valorándose por dicho importe.

Los pasivos financieros se dan de baja cuando se extinguen las obligaciones que los han generado.

e.3) Instrumentos de patrimonio propio

Un instrumento de patrimonio representa una participación residual en el patrimonio, una vez deducidos todos sus pasivos.

Los instrumentos de capital emitidos se registran en el patrimonio neto por el importe recibido, neto de los gastos de emisión.

Las acciones propias que se adquieren se registran por el valor de la contraprestación entregada a cambio, directamente como menor valor del patrimonio neto. Los resultados derivados de la compra, venta, emisión o amortización de los instrumentos de patrimonio propio se reconocen directamente en patrimonio neto, sin que en ningún caso se registre resultado alguno en la cuenta de pérdidas y ganancias.

f) Existencias

Las existencias se valoran a su precio de adquisición o coste de producción, el menor. Se aplica para su valoración el método FIFO (primera entrada, primera salida) para aquellos productos que pueden ser tratados unitariamente. Para los reactivos generales, ante la imposibilidad de acometer un recuento físico y atendiendo a su importancia relativa, se ha optado por considerar que el valor de las existencias al cierre del año es equivalente al valor de las compras realizadas en los últimos quince días de los reactivos no individualizables adquiridos durante el ejercicio. Los descuentos comerciales, las rebajas obtenidas, otras partidas similares y los intereses incorporados al nominal de los débitos se deducen en la determinación del precio de adquisición.

Cuando proceda realizar la corrección valorativa se toma como medida el precio de reposición.

g) Subvenciones, donaciones y legados recibidos

Se registran las subvenciones, donaciones y legados recibidos según los siguientes criterios:

Subvenciones, donaciones y legados de capital no reintegrables: Se contabilizan inicialmente como ingresos directamente imputados al patrimonio neto, reconociéndose en la cuenta de pérdidas y ganancias como ingresos sobre una base sistemática y racional de forma correlacionada con los gastos derivados de la subvención, donación o legado de acuerdo con los criterios que se describen a continuación:

- Se imputan como ingresos del ejercicio si son concedidos para asegurar una rentabilidad mínima o compensar los déficits de explotación.
- Si son destinadas a financiar déficits de explotación de ejercicios futuros, se imputan como ingresos de dichos ejercicios.
- Si se conceden para financiar gastos específicos, la imputación se realiza a medida que se devenguen los gastos subvencionados.
- Los importes monetarios recibidos sin asignación a una finalidad específica se imputan como ingresos en el ejercicio.
- Si son concedidas para cancelar deudas, se imputan como ingresos del ejercicio en que se produzca dicha cancelación, salvo que se concedan en relación con una financiación específica, en cuyo caso la imputación se realiza en función del elemento subvencionado.
- Si son concedidos para la adquisición de activos o existencias, se imputan a resultados en proporción a la amortización o, en su caso, cuando se produzca su enajenación, corrección valorativa por deterioro o baja en balance.

Los préstamos a tipo de interés cero o a un tipo de interés inferior al de mercado, en virtud de ayudas o subvenciones otorgadas por entidades públicas o filantrópicas, se registran como pasivos financieros, acorde a la norma de valoración 9ª de instrumentos financieros del Plan General Contable, valorándose en el momento inicial por su valor razonable, con el registro en su caso los costes de transacción directamente en la cuenta de pérdidas y ganancias. La valoración del pasivo se registra a coste amortizado aplicando el método del tipo de interés efectivo.

El método del tipo de interés efectivo, como método de cálculo del coste amortizado implica la imputación del gasto financiero a lo largo de la vida esperada del préstamo.

Asimismo, los préstamos con entidades públicas sin interés o con intereses inferiores al tipo de mercado, reconocen una subvención en el patrimonio neto del balance minorada por el efecto impositivo. El efecto impositivo se reconoce en el Balance en el epígrafe de pasivos por impuesto diferido. Los tipos de interés utilizados en el reconocimiento de subvenciones implícitas para los préstamos históricos anteriores a 31 de diciembre de 2017 corresponden a una tasa del 6,42%; para los préstamos correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018 al 2,57%, y para los préstamos concedidos entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020 al 2,35%. En el año 2021 y en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 no se han reconocido préstamos con entidades públicas sin interés o con intereses inferiores al tipo de mercado.

Atendiendo al fondo de las operaciones, el tratamiento de dichos préstamos a tipo de interés cero o inferior a mercado, ponen de manifiesto una subvención por diferencia entre el importe recibido y el valor razonable de la deuda determinada y el reconocimiento por separado del importe correspondiente a pasivos por impuestos diferidos.

Subvenciones de carácter reintegrables: Se contabilizan inicialmente como pasivos del balance y se traspan a patrimonio neto o a cuenta de pérdidas y ganancias, según su carácter, en el momento en que dejan de ser reintegrables.

h) Impuesto sobre beneficios

El gasto o ingreso por impuesto sobre beneficios se calcula mediante la suma del gasto o ingreso por el impuesto corriente más la parte correspondiente al gasto o ingreso por impuesto diferido.

El impuesto corriente es la cantidad que resulta de la aplicación del tipo de gravamen sobre la base imponible del ejercicio y después de aplicar las deducciones que fiscalmente son admisibles.

El gasto o ingreso por impuesto diferido se corresponde con el reconocimiento y la cancelación de los activos y pasivos por impuesto diferido. Estos incluyen las diferencias temporarias que se identifican como aquellos importes que se prevén pagaderos o recuperables derivados de las diferencias entre los importes en libros de los activos y pasivos y su valor fiscal, así como las bases imponibles negativas pendientes de compensación y los créditos por deducciones fiscales no aplicadas fiscalmente. Dichos importes se registran aplicando a la diferencia temporaria o crédito que corresponda el tipo de gravamen al que se espera recuperarlos o liquidarlos.

Se reconocen pasivos por impuesto diferido para todas las diferencias temporarias imponibles, excepto aquellas derivadas del reconocimiento inicial de fondos de comercio o de otros activos y pasivos en una operación que no afecta ni al resultado fiscal ni al resultado contable y no es una combinación de negocios, así como las asociadas a inversiones en empresas dependientes, asociadas y negocios conjuntos en las que la Sociedad puede controlar el momento de la reversión y es probable que no reviertan en un futuro previsible.

Por su parte, los activos por impuesto diferido sólo se reconocen en la medida en que se considere probable que se vayan a disponer de ganancias fiscales futuras contra las que poder hacerlos efectivos, considerando que se ha cumplido el requisito de probabilidad cuando se tengan pasivos por impuesto diferido con los que compensar, salvo que el plazo de reversión de dicho pasivo supere el establecido por la legislación fiscal.

Cuando la Sociedad toma la decisión de monetizar deducciones fiscales (cash back), disponiendo de informes motivados *ex post* que acreditan esos importes o se hayan sometidos éstos a la entidad pública correspondiente para su emisión, y exista una estimación razonable de que se mantendrá durante dos años el personal medio total, o el personal medio de I+D, y se estime razonable la reinversión en actividades de I+D de los importes cobrados por la monetización de estas deducciones fiscales, se reconocerán como activos por impuestos o según corresponda como hacienda pública deudora, el importe de cash back (80% de deducciones fiscales en I+D), más las Bases Imponibles Negativas (BIN) u otras deducciones fiscales no monetizadas, considerando estas dos últimas hasta como máximo el importe de los pasivos por impuestos, a no ser que exista una presunción razonable de resultados fiscales positivos para los siguientes diez ejercicios fiscales, en que su caso imperaría ese límite, si este fuese mayor.

Los activos y pasivos por impuesto diferido, originados por operaciones con cargos o abonos directos en cuentas de patrimonio, se contabilizan también con contrapartida en patrimonio neto.

En cada cierre contable se revisan los impuestos diferidos registrados con objeto de comprobar que se mantienen vigentes, efectuándose las oportunas correcciones a los mismos. Asimismo, se evalúan los activos por impuestos diferidos no registrados en balance y éstos son objeto de reconocimiento en la medida en que pase a ser probable su recuperación con beneficios fiscales futuros.

i) Provisiones y contingencias

Los administradores en la formulación de los estados financieros intermedios diferencian entre:

i.1) Provisiones

Saldos acreedores que cubren obligaciones actuales derivadas de sucesos pasados, cuya cancelación es probable que origine una salida de recursos, pero que resultan indeterminados en cuanto a su importe y/ o momento de cancelación.

i.2) Pasivos contingentes

Obligaciones posibles surgidas como consecuencia de sucesos pasados, cuya materialización futura está condicionada a que ocurra, o no, uno o más eventos futuros independientes de la voluntad de la Sociedad.

Los Estados financieros intermedios recogen todas las provisiones con respecto a las cuales se estima que la probabilidad de que se tenga que atender la obligación es mayor que lo contrario, y se registran por el valor actual de la mejor estimación posible del importe necesario para cancelar o transferir a un tercero la obligación. Los pasivos contingentes no se reconocen en las cuentas anuales, sino que se informa sobre los mismos en las notas de la memoria.

Las provisiones se valoran en la fecha del cierre del periodo por el valor actual de la mejor estimación posible del importe necesario para cancelar o transferir a un tercero la obligación, registrándose los ajustes que surjan por la actualización de dichas provisiones como un gasto financiero conforme se va devengando. Cuando se trata de provisiones con vencimiento inferior o igual a un año, y el efecto financiero no es significativo, no se lleva a cabo ningún tipo de descuento.

La compensación a recibir de un tercero en el momento de liquidar la obligación no se minorra del importe de la deuda, sino que se reconoce como un activo, si no existen dudas de que dicho reembolso será percibido.

j) Transacciones entre partes vinculadas

Las operaciones entre partes vinculadas, con independencia del grado de vinculación, se contabilizan de acuerdo con las normas generales, en el momento inicial por su valor razonable. Si el precio acordado en una operación difiere de su valor razonable, la diferencia se registra atendiendo a la realidad económica de la operación.

k) Ingresos y gastos

Los ingresos y gastos se registran cuando se produce la corriente real de bienes o servicios que los mismos representan, con independencia del momento en que se produzca la corriente monetaria o financiera derivada de ellos.

Los ingresos ordinarios procedentes de la venta de bienes y de la prestación de servicios se valoran por el importe monetario recibido o, en su caso, por el valor razonable de la contraprestación recibida, o que se espera recibir, y que salvo evidencia en contrario será el precio acordado deducido cualquier descuento, impuestos y los intereses incorporados al nominal de los créditos. Se incluirá en la valoración de los ingresos la mejor estimación de la contraprestación variable cuando no se considera altamente probable su reversión.

El reconocimiento de los ingresos se produce cuando (o a medida que) se produce la transferencia al cliente del control sobre los bienes o servicios comprometidos.

Los ingresos derivados de compromisos que se ejecutan en un momento determinado se registran en esa fecha, contabilizando como existencias los costes incurridos hasta ese momento en la producción de los bienes o servicios.

Ingresos por prestación de servicios

Los ingresos reconocidos a lo largo del tiempo, por corresponder a bienes o servicios cuyo control no se transfiere en un momento del tiempo, se valoran considerando el grado de realización de la prestación a la fecha de balance, siempre y cuando se disponga de información razonablemente fiable para realizar la medición del grado de realización. En caso contrario solo se reconocerán ingresos en un importe equivalente a los costes incurridos que se espera que sean razonablemente recuperados en el futuro.

El reconocimiento total como ingresos en la cuenta de pérdidas y ganancias de up-fronts procedentes de licencias, se determina en función de si los mismos no son reembolsables en ninguna circunstancia, no tienen la consideración de crédito y no se encuentran vinculados a la existencia de obligación alguna de cumplimiento de hitos, ni otras circunstancias o costes que sean significativos.

El reconocimiento parcial como ingresos en la cuenta de pérdidas y ganancias de up-fronts procedentes de licencias, se realiza en proporción a los costes significativos en los que se vaya incurriendo, manteniendo una correlación de los ingresos con los costes, en el momento en que se vayan cumpliendo las obligaciones o hitos con los que están relacionados.

El reconocimiento de ingresos en la cuenta de pérdidas y ganancias de *milestones* procedentes de licencias, respecto de ingresos no reembolsables, una vez superado el hito, y en el caso de existan costes de obligado cumplimiento pendientes de ejecución, se procede a la periodificación de los ingresos establecidos en el hito, en proporción a los costes previstos a incurrir, con respecto al total de costes previstos. Los ingresos periodificados, se registran como ingresos anticipados en el pasivo corriente del Balance (Periodificaciones a corto plazo).

l) Pagos basados en instrumentos de patrimonio

La Sociedad reconoce, por un lado, los bienes y servicios recibidos como un activo o como un gasto, atendiendo a su naturaleza, en el momento de su obtención y, por otro, el correspondiente incremento en el patrimonio neto, si la transacción se liquida con instrumentos de patrimonio, o

el correspondiente pasivo si la transacción se liquida con un importe que esté basado en el valor de los instrumentos de patrimonio.

En el caso de transacciones que se liquiden con instrumentos de patrimonio, tanto los servicios prestados como el incremento en el patrimonio neto se valoran por el valor razonable de los instrumentos de patrimonio cedidos, referido a la fecha del acuerdo de concesión. Si por el contrario se liquidan en efectivo, los bienes y servicios recibidos y el correspondiente pasivo se reconocen al valor razonable de este último, referido a la fecha en la que se cumplen los requisitos para su reconocimiento.

Dicho valor razonable se determina por referencia al valor razonable de las acciones de la Sociedad.

Como se indica en la nota 10, cuando se produce el ejercicio de un derecho de cancelación anticipada de una ayuda reembolsable mediante su cancelación con acciones propias, la diferencia entre el coste histórico de las acciones entregadas y el valor de la ayuda cancelada se reconoce como una mayor o menor reserva en el patrimonio neto de la Sociedad.

m) Transacciones en moneda extranjera

La conversión en moneda funcional de los créditos y débitos comerciales y otras cuentas a pagar, expresados en moneda extranjera se realiza aplicando el tipo de cambio vigente en el momento de efectuar la correspondiente operación, valorándose al cierre del periodo de acuerdo al tipo de cambio vigente en ese momento.

Las diferencias de cambio que se producen como consecuencia de la valoración al cierre del periodo de los débitos y créditos en moneda extranjera se imputan directamente a la cuenta de pérdidas y ganancias.

n) Estado de flujos de efectivo

Ha sido elaborado utilizando el método indirecto y en el mismo se utilizan las siguientes expresiones con el significado que se indica a continuación:

- Actividades de explotación: actividades que constituyen los ingresos ordinarios, así como otras actividades que no pueden ser calificadas como de inversión o financiación.
- Actividades de inversión: actividades de adquisición, enajenación o disposición por otros medios de activos a largo plazo y otras inversiones no incluidas en el efectivo y sus equivalentes.
- Actividades de financiación: actividades que producen cambios en el tamaño y composición del patrimonio neto y de los pasivos que no forman parte de las actividades de explotación.

o) Elementos patrimoniales de naturaleza medioambiental

Se consideran activos de naturaleza medioambiental los bienes que son utilizados de forma duradera en la actividad de la Sociedad, cuya finalidad principal es la minimización del impacto medioambiental y la protección y mejora del medioambiente, incluyendo la reducción o eliminación de la contaminación futura. Se contabilizan en el epígrafe “Inmovilizado material” del balance de situación.

A estos efectos, el registro de los activos, la determinación del precio de adquisición o coste de producción y los criterios de amortización y correcciones valorativas a efectuar, se registrarán teniendo en cuenta las normas de valoración descritas en la Nota 4.b.

Los gastos medioambientales correspondientes a la gestión de los efectos medioambientales de las operaciones de la Sociedad, así como a la prevención de la contaminación de la operativa de la misma y/o tratamiento de residuos y vertidos, son imputados a la cuenta de pérdidas y ganancias en función del criterio de devengo, con independencia del momento en que se produce la corriente monetaria o financiera derivada de ellos.

p) Partidas corrientes y no corrientes

Con carácter general, se consideran activos corrientes aquellos activos que tengan una capacidad de liquidez no superior a un año, y aquellos otros activos cuyo vencimiento, enajenación o realización se espera que se produzca en el corto plazo desde la fecha de cierre del ejercicio, los activos financieros mantenidos para negociar, con la excepción de los derivados financieros cuyo plazo de liquidación sea superior al año y el efectivo y otros activos líquidos equivalentes. Los activos que no cumplen estos requisitos se califican como no corrientes.

Del mismo modo, son pasivos corrientes los vinculados al ciclo normal de explotación, los pasivos financieros mantenidos para negociar, con la excepción de los derivados financieros cuyo plazo de liquidación sea superior al año y en general todas las obligaciones cuyo vencimiento o extinción se producirá en el corto plazo. En caso contrario, se clasifican como no corrientes.

5. Inmovilizado material

Los saldos y variaciones de cada partida del balance incluida en este epígrafe son los siguientes:

Coste	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Saldo al 31.12.20	1.558.489	958.794	2.517.283
Entradas	57.141	118.241	175.382
Salidas	(18.197)	(28.739)	(46.936)
Saldo al 31.12.21	1.597.433	1.048.296	2.645.729
Entradas	48.774	18.206	139.081
Salidas	(2.595)		(74.696)
Saldo al 30.06.22	1.643.612	1.066.502	2.710.114

La variación de la amortización acumulada es la siguiente:

Amortización Acumulada	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Saldo al 31.12.20	(1.388.842)	(484.518)	(1.873.360)
Dotaciones a la amortización	(52.717)	(80.424)	(133.141)
Bajas	17.794	25.399	43.193
Saldo al 31.12.21	(1.423.765)	(539.543)	(1.963.308)
Dotaciones a la amortización	(26.503)	(44.858)	(71.361)
Bajas	2.595	-	2.595
Saldo al 30.06.22	(1.447.673)	(584.401)	(2.032.074)

El valor neto contable del inmovilizado material es el siguiente:

Neto	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Coste 31.12.21	1.597.433	1.048.296	2.645.729
Amortización acumulada	(1.423.765)	(539.543)	(1.963.308)
Neto 31.12.21	173.668	58.753	682.421
Coste 30.06.22	1.643.612	1.066.502	2.710.114
Amortización acumulada	(1.447.673)	(584.401)	(2.032.074)
Neto 30.06.22	195.939	482.101	678.040

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2022 no se han producido pérdidas correspondientes a bajas de elementos de inmovilizado, mientras que durante el ejercicio 2021 se produjeron pérdidas correspondientes a bajas de elementos de inmovilizado por valor de 3.743 euros.

El valor de los elementos del inmovilizado material que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 30 de junio de 2022 y 31 de diciembre de 2021 asciende a 1.247.356 y 1.183.334 euros, respectivamente.

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 no existían compromisos relevantes de inversión de activos materiales.

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 los activos se encuentran asegurados y cubiertos con respecto a contenido (incendio y prestaciones complementarias) por un valor máximo de 2.385 miles de euros.

6. Inmovilizado intangible

Los saldos y variaciones de los valores brutos son:

Coste	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Saldo al 31.12.20	52.300.491	-	106.358	174.590	52.581.439
Entradas	10.440.641	-	73.453	709727	11.223.821
Trasposos	174.590	-	-	(174.590)	-
Salidas	-	-	(20.224)	-	(20.224)
Saldo al 31.12.21	62.915.722	-	159.587	535.137	63.610.446
Entradas	6.769.006	-	24.904	96.657	6.890.567
Trasposos	420.850	-	-	(420.850)	-
Salidas	-	-	-	-	-
Saldo al 30.06.22	70.105.578	-	184.491	210.944	70.501.013

La variación de la amortización acumulada y deterioro es la siguiente:

Amortización acumulada	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Saldo al 31.12.20	(3.291.715)	-	(73.354)	-	(3.365.069)
Dotación a la amortización	-	-	(11.190)	-	(11.190)
Salidas	-	-	20.224	-	20.224
Saldo al 31.12.21	(3.291.715)	-	(64.320)	-	(3.356.035)
Dotación a la amortización	-	-	(7.750)	-	(7.750)
Salidas	-	-	-	-	-
Saldo al 30.06.22	(3.291.715)	-	(72.070)	-	(3.363.785)

El valor neto contable del inmovilizado intangible es el siguiente:

Neto	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Coste al 31.12.21	62.915.722	-	159.587	535.137	63.610.446
Amortización 31.12.21	(3.291.715)	-	(64.320)	-	(3.356.035)
Neto al 31.12.21	59.624.007	-	95.267	535.137	60.254.411
Coste al 30.6.22	70.105.578	-	184.491	210.944	70.501.013
Amortización 30.06.22	(3.291.715)	-	(72.070)	-	(3.363.785)
Neto al 30.06.22	66.813.863	-	112.421	210.944	67.137.228

En el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2022, y en el ejercicio 2021,

dentro del epígrafe “Otro Inmovilizado intangible”, se recogen los importes correspondientes a anticipos realizados del inmovilizado intangible relativos a Desarrollo.

Durante los primeros seis meses del ejercicio 2022 y 2021 no ha habido bajas de inmovilizado intangible que hayan generado resultado alguno en la cuenta de pérdidas y ganancias.

El valor de los elementos del inmovilizado intangible que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 ascienden a 3.331 y 3.318 miles de euros, correspondiéndose, principalmente, a los activos licenciados en el año 2014 a Roche de los cuales la Sociedad recuperó los derechos de explotación en enero de 2018.

a) Gastos de desarrollo

El detalle del movimiento de las líneas de desarrollo, que incluye el importe activado y las amortizaciones practicadas en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 es el siguiente:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.21	Altas y traspasos	Baja	Deterioro	Amortización	Saldo neto 30.06.22
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	43.996.963	3.806.335	-	-	-	47.803.298
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	6.459.557	63.814	-	-	-	6.523.370
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	9.167.488	3.319.708	-	-	-	12.487.195
Total	59.624.007	7.189.856	-	-	-	66.813.863

El detalle del movimiento de las líneas de desarrollo en el ejercicio 2021 es el siguiente:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.20	Altas y traspasos	Baja	Deterioro	Amortización	Saldo neto 31.12.21
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	37.676.274	6.320.689	-	-	-	43.996.963
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	6.141.665	317.892	-	-	-	6.459.557
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	5.190.838	3.976.650	-	-	-	9.167.488
Total	49.008.776	10.615.231	-	-	-	59.624.007

En la formulación de los estados financieros intermedios correspondientes a los primeros seis meses del 2022 y 2021, se ha mantenido el criterio de no capitalizar los gastos de investigación y se han aplicado los criterios de capitalización indicados en nota 4.a.1.

A continuación, se presentan los gastos de desarrollo reconocidos en balance a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021, por proyecto y fases a la que corresponden:

Proyectos de desarrollo a 30 de junio de 2022

PROYECTO (Importes en euros)	INVESTIGACION (anterior a la Preclínica)	DESARROLLO		TOTAL (Investigación y desarrollo)
		(Preclínica)	(Clínica)	
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	-	11.013.667	36.789.631	47.803.298
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	-	6.523.370	-	6.523.370
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	-	12.487.195	12.487.195
Total	-	17.537.037	49.276.826	66.813.863

Proyectos de desarrollo a 31 de diciembre de 2021

PROYECTO (Importes en euros)	INVESTIGACION (anterior a la Preclínica)	DESARROLLO		TOTAL (Investigación y desarrollo)
		(Preclínica)	(Clínica)	
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	-	11.013.667	32.983.296	43.996.963
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	-	6.459.557	-	6.459.557
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	-	9.167.488	9.167.488
Total	-	17.473.224	42.150.783	59.624.007

Seguidamente se describen brevemente las líneas de desarrollo gestionadas por la Sociedad que se centran en desarrollo de moléculas terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas y desarrollo de moléculas terapéuticas para enfermedades oncológicas.

b) Programa de fármacos epigenéticos contra enfermedades del Sistema Nervioso (VAFIDEMSTAT ORY-2001).

La identificación de las modificaciones epigenéticas implicadas en la regulación de la expresión génica es uno de los campos que la industria farmacéutica está explorando con intensidad para una mejor comprensión de la biología humana en su estado normal y patológico. La epigenética modula localmente la estructura tridimensional de la cromatina, afectando por tanto la transcripción de los genes en esa región del genoma. Se definen como cambios epigenéticos aquellos que no afectan a la propia secuencia del DNA (sino que operan por mecanismos complementarios como por ejemplo la metilación de DNA, modificaciones post-traduccionales de histonas y regulación de RNAs no-codificantes a una escala genómica más que gen a gen). Diversos estudios han identificado cambios en las modificaciones epigenéticas que afectan a diversos genes en vías de señalización específicas, tanto en diferentes cánceres como en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Basándose en estos avances, las compañías están desarrollando fármacos contra dianas epigenéticas y ORYZON es un líder claro en el desarrollo de fármacos epigenéticos en Europa, efectuando una investigación de frontera.

Dentro de nuestra plataforma epigenética, se desarrollan diferentes enfoques y aproximaciones con el objeto de lograr moléculas terapéuticas en diferentes indicaciones. Así, dentro del programa en SNC (Sistema Nervioso Central), buscamos demostraciones que nuestras moléculas, y particularmente nuestro fármaco candidato vafidemstat (ORY-2001), mejore los síntomas cognitivos y/o comportamentales en diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Vafidemstat (ORY-2001) es un inhibidor de la Demetilasa Especifica 1 de Lisinas (LSD1) optimizado para su uso en enfermedades del sistema nervioso. Es una pequeña molécula con buenas propiedades farmacológicas, es biodisponible por vía oral y tiene una capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica remarcable, con un buen perfil de seguridad y selectividad. En 2016 el estudio de Fase I de vafidemstat (ORY-2001) recibió la aprobación de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Este Ensayo de Fase I permitió evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de vafidemstat en 110 individuos sanos jóvenes y de edad avanzada.

Los resultados de este estudio de Fase I fueron publicados recientemente en la revista médica internacional CNS Drugs, en un artículo titulado "First-in-human randomized trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the KDM1A inhibitor vafidemstat". En los años sucesivos la compañía ha realizado ensayos clínicos adicionales, de Fase II, que han permitido determinar que el fármaco es seguro y bien tolerado en un total de más de 300 sujetos de diferentes perfiles de edad y estado general y con duraciones de tratamiento de hasta 2 años de duración.

La enfermedad de Alzheimer (EA).

La compañía exploró en los años anteriores la significación de este fármaco en el contexto de la enfermedad de Alzheimer (EA) ya que recientes investigaciones han analizado el estado de metilación del ADN en el cerebro de pacientes con EA y concluyen en la existencia de modificaciones epigenéticas asociadas a la enfermedad.

Vafidemstat había mostrado unos resultados significativos de mejora cognitiva en los modelos murinos de Alzheimer de envejecimiento acelerado SAMP8 y en otros modelos de enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Huntington (EH). Estos ratones tratados con vafidemstat mostraban una recuperación completa de sus capacidades de memoria hasta los niveles de sus congéneres normales. El tratamiento producía además cambios en la expresión génica del hipocampo con un incremento de la expresión de genes relacionados con supervivencia neuronal, plasticidad sináptica y consolidación de memoria. También se observaba una disminución de la expresión de genes relacionados con la neuroinflamación. Además vafidemstat reducía la agresividad exacerbada de los ratones SAMP8 a niveles normales, incrementaba la sociabilidad y reducía también la evitación social en otros modelos.

La compañía ha llevado a cabo dos ensayos clínicos en EA. El primero, ETHERAL, fue un estudio de Fase IIa aleatorizado, de doble ciego, controlado, de tres brazos paralelos, uno con placebo y dos con dosis activas, de 24 semanas de duración para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de vafidemstat en pacientes con EA en estadio leve y moderado. El estudio incorporaba múltiples objetivos secundarios, entre otros, evaluar el efecto del fármaco sobre la evolución de la memoria y sobre alteraciones del comportamiento como la agresividad, apatía y la desconexión social y también la variación de marcadores de inflamación en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los datos definitivos de ETHERAL fueron presentados en la 15ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades de Alzheimer y Parkinson y trastornos neurológicos relacionados, AD/PD-2021, en marzo de 2021. ETHERAL alcanzó su objetivo principal; los datos agregados de los 140 pacientes enrolados demostraban que vafidemstat exhibía un buen perfil de seguridad y era bien tolerado por los pacientes con EA, con muy pocos eventos de seguridad. No se observaron cambios en las escalas de memoria entre los grupos tratado y el control. Sin embargo, se observaron cambios en biomarcadores relevantes. En los datos agregados de los 140 pacientes, vafidemstat redujo significativamente los niveles de la proteína proinflamatoria YKL40 en el LCR durante el primer período de tratamiento de 6 meses, y estas reducciones en los niveles de YKL40 en el LCR se mantuvieron después de 12 meses de tratamiento en ambos brazos de tratamiento. Este resultado era consistente con investigaciones preclínicas previas ya que vafidemstat reducía notablemente los niveles cerebrales de YKL40 en modelos preclínicos de inflamación del sistema nervioso. En los pacientes con EA tratados con vafidemstat a la dosis alta, se observó también una señal de reducción en la cadena ligera del neurofilamento, un biomarcador predictivo de la progresión de la EA. No se observaron cambios significativos en otros biomarcadores de LCR.

El segundo ensayo clínico en EA, denominado REIMAGINE-AD, estuvo centrado en la agresividad. Fue un estudio de Fase IIa para determinar el efecto de vafidemstat sobre la

agresividad en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio moderado o severo. En este estudio, la duración de tratamiento inicialmente prevista era de dos meses, pero siguiendo la recomendación de los investigadores clínicos se modificó posteriormente la duración inicialmente prevista de 2 meses a 6 meses con el objeto de determinar no solo el posible efecto del fármaco en la agresividad sino también en otros dominios de la enfermedad que se presentan en este estadio avanzado. Esta modificación fue aprobada por la Agencia Española del Medicamento.

La compañía presentó los datos finales de este estudio en la 15ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades de Alzheimer y Parkinson y trastornos neurológicos relacionados, AD/PD-2021, de marzo de 2021 a través de un poster en formato electrónico titulado “REIMAGINE-AD: VAFIDEMSTAT MUESTRA EFICACIA EN LA AGITACIÓN Y AGRESIÓN RELACIONADAS CON EL ALZHEIMER DESPUÉS DE 12 MESES”. Vafidemstat mostró una mejora clínica significativa en las diversas escalas clínicas de agitación/agresión después de los 6 meses de tratamiento inicialmente programados, como se informó anteriormente en la conferencia AAT-AD/PD 2020.

La esclerosis múltiple (EM).

La EM es una enfermedad auto inmunitaria que afecta el cerebro y la médula espinal (sistema nervioso central). La EM es causada por el daño a la vaina de mielina que se produce cuando el sistema inmune destruye está cubierta. Esta vaina es la cubierta protectora que rodea las neuronas y mantiene la velocidad del estímulo nervioso necesaria para el correcto funcionamiento de las neuronas motoras. Hay dos formas de enfermedad, la denominada remisión-recaída (RR) en la que brotes de la enfermedad son sucedidos por periodos de enfermedad inactiva, y la progresiva, mucho más agresiva. No se conoce cura para la EM hasta el momento. Sin embargo, existen tratamientos que pueden retrasar la enfermedad, especialmente la forma RR. El objetivo de los tratamientos es controlar los síntomas y mantener una calidad de vida razonable. En el modelo de Encefalitis autoinmune inducida en ratón, uno de los modelos experimentales animales clásicos en el campo de la EM, la administración de vafidemstat protege de forma notable la aparición de lesiones en los animales, abriendo la posibilidad de que este fármaco sea también eficaz en pacientes humanos. En varias ediciones de la Conferencia conjunta de ECTRIMS y ACTRIMS, las Sociedades Europea y de las Américas para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple, Oryzon presentó diversas comunicaciones en la que se mostraban resultados de eficacia preclínica de vafidemstat en modelos de EM, incluyendo experimentos comparativos con un fármaco ya aprobado y comercializado para el tratamiento de la EM, Gilenya® (Fingolimod), y se demostraba que vafidemstat actuaba más rápida y eficientemente en las etapas iniciales del ataque autoinmune. También se obtuvieron resultados similares en otros modelos murinos de EM como el modelo de encefalitis viral de Thyler.

La Sociedad llevó a cabo un estudio exploratorio de Fase IIa, llamado SATEEN, en diferentes hospitales españoles. SATEEN era un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos, de 36 semanas paralelo para evaluar la seguridad y tolerabilidad de dos dosis de vafidemstat en pacientes con esclerosis múltiple del tipo recaída-remisión (EMRR) y esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Se reclutaron un total de dieciocho (18) pacientes, de los cuales seis (6) corresponden a la forma “progresiva-secundaria” de la enfermedad. Los datos se analizaron después de 9 y 15 meses de tratamiento, con una extensión en abierto adicional para los pacientes con EMSP. Se presentaron los resultados de este estudio clínico en el 37º Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple, ECTRIMS-2021, en una comunicación en formato póster electrónico titulada “*Safety And Efficacy Data From SATEEN Trial In Multiple Sclerosis*”. El tratamiento con vafidemstat fue bien tolerado y no se notificaron acontecimientos adversos graves. SATEEN era un ensayo piloto, a pequeña escala que no tenía la potencia estadística necesaria para obtener datos de eficacia concluyentes. En consecuencia, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las evaluaciones de IRM, OCT o EDSS. Sin embargo, algunos pacientes tratados con

vafidemstat mostraron mejoría en uno o más indicadores clínicos. Además, se observó una prometedora actividad farmacodinámica antiinflamatoria en la mayoría de los pacientes tratados con vafidemstat en comparación con placebo. En particular, la ratio de citoquinas Th1/Th2 en plasma se modulaba con el tratamiento con vafidemstat, alcanzando significación estadística en 3 casos, incluida una clara disminución dependiente de la dosis de la ratio IFN γ /IL-4. Vafidemstat también promovía cambios en la expresión de varios marcadores solubles importantes en la patogénesis de la EM, como el BDNF1 o el EGF2, entre otros, y estas diferencias fueron en general notablemente mayores cuando se observaba un resultado clínico positivo en el paciente estudiado. Por último, en los mismos pacientes, los niveles plasmáticos de quimioquinas evaluados mediante inmunoensayos específicos (IP-10, MCP-1, RANTES) también disminuían globalmente con el tratamiento con vafidemstat en comparación con el placebo.

Agresividad y otros trastornos de la conducta

Las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas comparten en muchos casos manifestaciones o dimensiones patológicas comunes como la agresividad, la apatía, la desconexión social o la depresión. Vafidemstat ha mostrado en diversos modelos animales un potente efecto neurológico que se traduce en una fuerte reducción de la agresividad exacerbada, un incremento de la sociabilidad y una reducción de la evitación social. Otros equipos investigadores independientes que exploran diferentes modelos animales de enfermedades psiquiátricas como el autismo o la esquizofrenia (ver apartado Medicina de precisión) han mostrado efectos similares en diversos modelos animales con otros inhibidores de LSD1.

Con estos datos la compañía decidió llevar a cabo REIMAGINE, un ensayo clínico “cesta” (“basket trial”) para medir los efectos sobre la agresividad de tratamientos de corta duración con vafidemstat en pacientes de 3 indicaciones psiquiátricas diferentes (Trastorno del espectro autista (TEA), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno límite de la personalidad (TLP)). REIMAGINE era un estudio de Fase IIa abierto, de un solo brazo, donde se trataron los pacientes durante dos meses más un mes de observación. El ensayo midió la agresión y el comportamiento general con escalas clínicas como NPI y CGI, así como escalas específicas de cada indicación. El estudio finalizó, con un total de 30 pacientes reclutados. La compañía presentó resultados clínicos positivos de este ensayo en TLP, TDAH y TEA en diversas conferencias internacionales durante 2019-2020, la más reciente, en el 28º Congreso Europeo de Psiquiatría, EPA-2020, donde se presentaron los datos finales del estudio, que confirmaban definitivamente los datos preliminares presentados previamente. En resumen, vafidemstat fue seguro y bien tolerado en las tres cohortes de pacientes psiquiátricos diferentes, y mostró mejoras clínicas estadísticamente significativas en las escalas utilizadas para medir los niveles de agresión y agitación. Además, la mejora estadísticamente significativa en la medición del estado psiquiátrico global (NPI), así como mejoras en escalas específicas, especialmente en TLP, sugiere que vafidemstat podría tener un efecto terapéutico más amplio en estos pacientes más allá del tratamiento de la agresión.

La compañía espera publicar los datos obtenidos en este estudio REIMAGINE en una revista científica especializada durante 2022.

A la vista de los resultados positivos obtenidos en el ensayo REIMAGINE, la sociedad se propuso llevar a cabo un estudio clínico de Fase IIb de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (Estudio PORTICO), que recibió la aprobación de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) en noviembre de 2020. Es un ensayo de Fase IIb, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con vafidemstat en pacientes con TLP con agitación/agresividad. El ensayo tiene dos objetivos primarios independientes: reducir la agitación y agresividad de los pacientes, y la mejora global de la enfermedad. El ensayo incluye centros en Europa y EE.UU. En un principio está previsto incluir 156 pacientes, 78 en cada brazo del ensayo, y el ensayo contempla un análisis intermedio con los primeros 90 pacientes para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para

demostrar la eficacia. Tras las diversas aprobaciones de la FDA y de las otras agencias nacionales el ensayo está activo y reclutando pacientes en España, Alemania, Bulgaria, Serbia y EE.UU.

Asimismo, la sociedad anunciaba en Junio de 2020 que recibía una financiación pública por importe de 0,7M € del Ministerio de Ciencia e Innovación dentro de la convocatoria del 2019 del programa de I+D+i “RETOS-COLABORACIÓN” para llevar a cabo un proyecto para explorar la eficacia de vafidemstat en el tratamiento de la esquizofrenia, que la compañía quería realizar en colaboración con el Grupo de Psiquiatría del Vall d’Hebron Instituto de Investigación (VHIR). La compañía recibió en julio de 2021 la aprobación de la AEMPS para llevar a cabo el estudio EVOLUTION, un estudio clínico de Fase IIb, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat como tratamiento para los síntomas negativos y cognitivos en pacientes con esquizofrenia. El ensayo incluye múltiples criterios de valoración primarios y secundarios centrados en los síntomas negativos y positivos, así como en la cognición. El ensayo se lleva a cabo en España y planea incluir a 100 pacientes en total, 50 pacientes en cada brazo. El ensayo contempla un análisis intermedio para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar eficacia. La Sociedad anunció la inclusión del primer paciente en este ensayo clínico en Noviembre de 2021. El ensayo está activo y reclutando pacientes.

Medicina de precisión

Publicaciones recientes muestran que subpoblaciones de pacientes con enfermedades del SNC como esquizofrenia o trastorno del espectro autista que portan mutaciones específicas causantes de estas enfermedades así como pacientes con ciertas enfermedades monogénicas como el síndrome de Kabuki pueden ser objeto de una terapia dirigida (“medicina de precisión”) con inhibidores de LSD1.

Así, investigadores de la Columbia University de Nueva York (EE.UU.), demostraron la implicación de LSD1 en ciertos tipos de esquizofrenia ligados a la deficiencia en un gen llamado *setd1a*. Usando modelos de ratón KO-inducible, inhibidores de LSD1 desarrollados por Oryzon eran capaces de revertir las malformaciones neuronales en neuronas de la corteza prefrontal restituyendo las ramificaciones axonales y recuperando el comportamiento normal y la memoria-ejecutiva (working memory) del animal. En 2020 la Sociedad anunciaba el inicio de una colaboración en medicina de precisión en esquizofrenia con investigadores de la Universidad de Columbia en Nueva York, los Dres. Joseph Gogos, Sander Markx y Jeffrey Lieberman. La colaboración consta de dos partes, en una se profundizará en la caracterización preclínica de la posible acción terapéutica sobre *setd1a* con inhibidores de LSD1. En la segunda parte se realizará una exhaustiva caracterización psicométrica funcional de individuos portadores de mutaciones en el gen *setd1a*. Con la información obtenida se quiere sentar las bases de un ensayo clínico posterior de psiquiatría de precisión con el inhibidor de LSD1 vafidemstat para tratar trastornos psiquiátricos asociados a deficiencias en *SETD1A*.

Asimismo, en Octubre de 2019 en el marco del Congreso Científico anual de la Sociedad Americana de Neurociencias (SFN) investigadores de la Universidad de Buffalo en Nueva York, reportaban que el fenotipo de ratones en los que se ha introducido una variante mutada del gen *shank-3*, un gen cuya mutación se ha descrito como una de las causas del síndrome autista en humanos, era revertido parcialmente por la administración de inhibidores de LSD1 de la sociedad. Estos ratones mutantes muestran una morfología neuronal anómala, una función electrofisiológica deficiente, problemas de aprendizaje, comportamiento repetitivo y agresividad. Estos síntomas fueron eliminados o reducidos con la administración de nuestras moléculas. Durante el mes de junio de 2020 la sociedad anunció el inicio de una colaboración con el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz de Madrid en medicina de precisión con vafidemstat en pacientes con el Síndrome Phelan-McDermid (PMS, por sus siglas en inglés). Bajo esta colaboración se está llevando a cabo una caracterización de la situación

funcional basal cognitiva y comportamental de pacientes de PMS con mutaciones en el gen *shank-3* caracterizados previamente por INGEMM, como estudio previo para la realización de un estudio clínico con vafidemstat en estos pacientes. Los primeros pacientes han sido monitorizados para evaluar su deterioro funcional usando un conjunto de diversas escalas validadas en el campo. Estas actividades continuarán con más pacientes de PMS caracterizados genéticamente y se espera que concluyan en el 2022. En abril de 2021 la Sociedad anunció el inicio de una colaboración preclínica sobre autismo con investigadores del Centro Seaver de Investigación y Tratamiento del Autismo en la Facultad de Medicina Icahn en el Hospital Mount Sinai dirigida por el Dr. Joseph Buxbaum. Esta colaboración está explorando los efectos de vafidemstat en modelos animales desarrollados y caracterizados en el Centro Seaver para el Autismo, un centro de referencia mundial, por el equipo del Dr. Buxbaum, director del Centro.

La literatura científica ha demostrado también que la inhibición de LSD1 puede compensar los efectos de una serie de fallos genéticos que se producen en el Síndrome de Kabuki (SK) y en otros trastornos del SNC. En el SK de tipo I, la pérdida de un alelo del gen *KMT2D* produce un estado de hipometilación en la cromatina de las células neuronales y un programa transcripcional aberrante. Investigadores de la Universidad Johns Hopkins, utilizando un modelo de ratón de SK con un alelo del gen *kmt2d* mutado, han demostrado recientemente que el número de marcas de metilo de histonas en el hipocampo está significativamente disminuido en estos animales con SK, pero cuando se les trata con un inhibidor de LSD1, las marcas de metilo de histonas del hipocampo se recuperan hasta niveles casi normales. Es de destacar que esta normalización de las marcas de metilación de histonas en el hipocampo también se correlacionó con efectos morfológicos y funcionales. La deficiencia de neurogénesis en el hipocampo fue rescatada y los defectos de elongación y ramificación de las neuronas del hipocampo también fueron restaurados. Finalmente, la correlación a nivel morfológico tuvo también una traducción en mejoras funcionales como la recuperación de los déficits de aprendizaje visuoespacial y de memoria y el rescate de las deficiencias inmunológicas en estos animales SK *kmt2d* (+/-).

Oryzon está ultimando el diseño del protocolo de un nuevo ensayo clínico con vafidemstat en SK con investigadores del Kennedy Krieger Institute en EEUU, líderes de opinión, expertos regulatorios en enfermedades raras y otros expertos. Este ensayo de Fase I/II, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para explorar la seguridad y la eficacia de vafidemstat para mejorar diversas deficiencias descritas en pacientes con SK. El ensayo se realizará en niños mayores de 12 años y en adultos jóvenes. La Sociedad espera iniciar este ensayo clínico en 2022 en varios hospitales y centros de Estados Unidos y, posiblemente, en Europa. Teniendo en cuenta los precedentes de la FDA y la EMA en enfermedades raras y trastornos del sistema nervioso central, la Sociedad considera que, si el ensayo HOPE demostrara mejoras clínicas relevantes, podría servir potencialmente como base para una aprobación acelerada en la UE y en Estados Unidos.

La compañía anunció en el mes de septiembre de 2021 que ha recibido una ayuda de un millón de dólares para apoyar este nuevo ensayo clínico HOPE. La ayuda ha sido concedida por una familia de un paciente cuyos otros esfuerzos filantrópicos incluyen la fundación de la clínica Roya Kabuki en el Hospital Infantil de Boston y la participación en la junta de la Kabuki Syndrome Foundation (KSF).

Además, la Sociedad anunció en mayo de 2022 el inicio de una colaboración preclínica sobre el síndrome de Kabuki con investigadores del Instituto Kennedy Krieger y la Universidad Johns Hopkins, colaboración que será dirigida por la Dra. Jacqueline Harris y el Dr. Hans Bjornsson. El objetivo de esta colaboración es explorar los efectos moleculares de la inhibición de LSD1 con vafidemstat en muestras de pacientes con SK.

Otros Estudios de Fase II - estudio en Covid-19

Para colaborar en la lucha mundial contra la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) y dentro del compromiso de Oryzon en materia de responsabilidad social corporativa, Oryzon lanzó un ensayo clínico de vafidemstat de Fase II, llamado ESCAPE, en pacientes graves con Covid-19 para prevenir el Síndrome Agudo de Distrés Respiratorio, SDRA, aprobado por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) a través de un procedimiento acelerado. El estudio finalizó en 2021 con un reclutamiento de 60 pacientes.

En el mes de julio de 2021 Oryzon presentó datos preliminares del estudio ESCAPE en el 31º Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, ECCMID-2021, en una comunicación en formato póster electrónico titulada “ESCAPE trial: Preliminary data on the effect of vafidemstat treatment in the CoVID-19 induced immune response in hospitalized patients”. Los datos presentados mostraban que vafidemstat fue seguro y bien tolerado en pacientes graves de CoVID-19, con solo 13 eventos adversos (EA) en 11 sujetos durante el estudio, ninguno de ellos grave. De ellos, se registraron 9 EA en el brazo de vafidemstat + tratamiento de base (SoC), todos leves y se consideraron no relacionados con el tratamiento. Respecto al control de la enfermedad, 24 pacientes (77,4%) en el grupo SoC requirieron ventilación mecánica comparado con 19 (65,5%) en el grupo tratado con vafidemstat + SoC. Un total de 6 pacientes requirieron medicación de rescate (Tocilizumab): 4 pacientes (67%) en el grupo SoC y 2 (33%) tratados con vafidemstat + SoC. Un paciente tratado con SoC falleció por morbilidad por CoVID-19 y ninguno en el grupo tratado con vafidemstat.

Los datos presentados confirman asimismo los efectos antiinflamatorios de vafidemstat en pacientes graves de CoVID-19. Vafidemstat produjo efectos significativos sobre la respuesta inmune inducida por la infección por CoVID-19, tanto en términos de poblaciones de células inmunes circulantes como de mediadores inflamatorios, incluidas citocinas y quimiocinas. En particular, se observó una clara tendencia a la disminución de los niveles plasmáticos de la mayoría de las citocinas evaluadas después de 5 días de tratamiento con vafidemstat en comparación con el efecto inmunosupresor observado en el brazo de solo SoC, alcanzándose una clara significación estadística ($p < 0,05$) para IL-12p70, IL-17A e IFN γ . Con respecto a las quimiocinas, el tratamiento con vafidemstat produjo una tendencia hacia la elevación de RANTES, que juega un papel importante en la protección de los pacientes con CoVID-19 contra el desarrollo de enfermedad grave. También se observaron cambios en varias poblaciones relevantes de células inmunes circulantes (especialmente los linfocitos-T CD4+), revelando que vafidemstat en combinación con el tratamiento con SoC podría ayudar a controlar la activación de las células T al reducir significativamente el % de células efectoras terminales, células efectoras de memoria y células T-reguladoras, que se encuentran muy elevadas en pacientes con neumonía grave por CoVID-19.

Las diferencias entre los grupos de tratamiento en la respuesta clínica, incluidos los días de hospitalización o los parámetros respiratorios, se analizarán más adelante una vez que la base de datos esté cerrada.

c) Programa de fármacos epigenéticos contra enfermedades oncológicas (IADADEMSTAT ORY-1001)

Oryzon ha investigado el potencial de los inhibidores de LSD1 para el tratamiento de enfermedades oncológicas hematológicas y tumores sólidos, y ha financiado las diferentes aproximaciones, a través de inversiones de recursos propios, coadyuvadas en algunos casos con subvenciones públicas y préstamos a la I+D.

Estudios y publicaciones científicas apuntan a un papel clave de LSD1 en la hematopoyesis. Se

ha reportado que la inhibición de LSD1 puede ser eficaz en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), que representa el 40% de todas las leucemias del mundo occidental, y especialmente de las que presentan ciertas reordenaciones moleculares (conocidas como sub-tipo MLL debido a la implicación del gen *MLL*). Otros experimentos apuntan a que la inhibición de la LSD1 también podría resultar eficaz en el tratamiento de otro tipo de leucemias, como es el caso de las leucemias agudas linfoblásticas (ALL), que representa aproximadamente un cuarto de todos los tipos de cánceres que afectan a menores de 15 años.

Iadademstat (ORY-1001), candidato clínico de Oryzon para oncología, fue el primer inhibidor de LSD1 en iniciar ensayos clínicos en humanos en todo el mundo y se encuentra actualmente en Fase IIa.

La compañía llevó a cabo un estudio de Fase I/IIa con dosis múltiples ascendentes para determinar la seguridad, tolerabilidad y comportamiento farmacológico preliminar de la molécula en pacientes de leucemia aguda. En la Fase I de este estudio, en 27 pacientes, se determinó que el fármaco era seguro y bien tolerado y se observaron varias mejoras hematológicas incluso en dosis bajas, incluida una remisión completa del tipo CRi. En la Fase de expansión del estudio (Fase IIa) se trataron 14 pacientes con leucemias de tipo M6 y *MLLr*; en ambos casos se pudo ver fenómenos de diferenciación a nivel molecular y celular, además pudieron observarse tres casos de remisión medular parcial y 4 casos de estabilización de la enfermedad. Estos datos fueron presentados por la compañía en diciembre de 2016 en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH-2016) y han sido recientemente publicados en un artículo científico en la revista médica internacional *Journal of Clinical Oncology* titulado "*First-in-Human Phase I Study of Iadademstat (ORY-1001): A First-in-Class Lysine-Specific Histone Demethylase 1A Inhibitor, in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*". Este estudio es de relevancia porque las opciones de tratamiento actuales en la LMA no curan a la mayoría de los pacientes, en particular a los que no son aptos para la quimioterapia intensiva, y se requieren terapias novedosas.

La Sociedad continúa con el desarrollo clínico de la molécula en dos indicaciones, AML y cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP).

En AML, se solicitó y obtuvo la aprobación por las autoridades regulatorias españolas (AEMPS) para realizar un ensayo de Fase IIa (ensayo ALICE) para explorar la combinación de iadademstat con azacitidina en pacientes de AML ancianos no elegibles para la quimioterapia convencional. Se inició el reclutamiento de este ensayo en el 4T de 2018. El ensayo sigue en marcha, habiendo completado el reclutamiento de los 36 pacientes previstos. ALICE es un ensayo abierto que se realiza en España, inicialmente en 2 hospitales, ampliado con posterioridad a 8.

La compañía ha presentado resultados preliminares del estudio ALICE en diferentes conferencias internacionales en 2019-2021, la más reciente en la Conferencia de Asociación Europea de Hematología (EHA-2022) en junio de 2022, donde se presentaron datos de 42 meses del estudio. La combinación de iadademstat con azacitidina ha mostrado un buen perfil de seguridad. La evidencia de eficacia clínica continúa siendo sólida y consistente con los datos reportados previamente, con una tasa de respuestas objetivas (ORR) del 81% (en 22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). Con tasas de respuesta históricas del 28% en esta población cuando se trata solamente con azacitidina, estos resultados sugieren una fuerte sinergia entre iadademstat y azacitidina cuando se usan en combinación. Las respuestas observadas son rápidas, con un 91% de pacientes en respuesta al final del ciclo 2. La duración de las respuestas observadas es prolongada, con un 64% de CR/CRi con duraciones de más de 6 meses. Tres pacientes permanecieron en el estudio durante más de 1 año, 2 pacientes durante más de 2 años, y 1 paciente durante más de 3 años. Hay seis pacientes aún activos en el estudio. La dosis de

iadademstat recomendada para futuros estudios en combinación con azacitidina se ha definido como 90 ug/m²/d, dosis que produjo una exposición más alta y una unión a la diana LSD1 más alta y consistente que la dosis de 60 ug/m²/d. Datos preliminares sugieren que existe una correlación directa entre la calidad de la respuesta clínica y la exposición/unión a la diana de iadademstat. La dosis de 90 ug/m²/d alcanzó de forma más consistente la exposición y unión a la diana observados en los pacientes con CR/CRi en comparación con la dosis más baja, sin aumentar la gravedad de las reacciones adversas (RA).

La LMA en recurrencia/refractaria (R/R) representa una necesidad médica insatisfecha muy alta, con muy pocos tratamientos aprobados. Muchos de estos pacientes se colocan en ensayos clínicos. Entre las diferentes subpoblaciones R/R, los pacientes con mutaciones *FLT3* son de particular interés ya que ocurren en aprox. 30% de los casos de LMA y es un marcador de mal pronóstico con mayor riesgo de recaída, menor supervivencia libre de enfermedad, menor SG a pesar de la introducción de inhibidores de FLT3. La combinación de gilteritinib con iadademstat tiene un fuerte fundamento clínico, habiendo mostrado ambos agentes una sinergia notable en estudios preclínicos.

Además, los perfiles de seguridad de iadademstat y gilteritinib que sugieren que no hay toxicidad superpuesta significativa o DDI y representan una propuesta de régimen oral conveniente para los pacientes. La Sociedad tienen la intención de iniciar un ensayo clínico de un solo brazo con esta combinación. Este estudio, FRIDA, es un estudio multicéntrico en abierto de fase Ib para investigar la eficacia y seguridad de iadademstat en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación *FLT3* que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas previas de tratamiento. En marzo de 2022 la Sociedad anunció la aprobación por la FDA del IND para FRIDA, y espera iniciar el reclutamiento de pacientes próximamente. FRIDA se llevará a cabo en 10-15 centros de Estados Unidos. El estudio reclutará hasta aproximadamente 45 pacientes.

En junio de 2022 la Sociedad anunció la obtención de una subvención pública no retornable de 1,87 millones de euros, otorgada al proyecto de Oryzon titulado “Desarrollo de nuevos tratamientos contra la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) utilizando iadademstat, un fármaco epigenético”, con una duración de 30 meses (Enero 2022- Junio 2024). El objetivo global de este proyecto es complementar los costes de ejecución del estudio clínico FRIDA, así como disponer de los procesos de formulación y fabricación para la producción industrial y suministro mundial de iadademstat.

En febrero de 2021 la compañía recibió la designación de medicamento huérfano para iadademstat de la Agencia Regulatoria del Medicamento de los Estados Unidos (FDA), para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), teniendo ahora la designación de medicamento huérfano para la LMA por parte de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

En el ámbito del CPCP, la compañía ha llevado a cabo un ensayo de Fase IIa (ensayo CLEPSIDRA) con iadademstat en combinación con platino-etopósido en pacientes de cáncer de pulmón de célula pequeña en recaída que eran todavía elegibles para una segunda tanda de quimioterapia convencional con cisplatino. CLEPSIDRA se llevó a cabo en varios hospitales españoles e incorporaba como novedoso criterio de inclusión la presencia en el tumor de ciertos biomarcadores identificados y patentados por la compañía que se cree pueden ser indicadores de una mayor respuesta al fármaco.

Tras realizar en 2019 una primera presentación de datos de CLEPSIDRA en la Conferencia Internacional ESMO-2019, Oryzon presentó los resultados de este estudio en el marco de la conferencia Internacional ESMO-2020, celebrada en septiembre de 2020. Los resultados presentados incluían datos de los 14 pacientes reclutados en el estudio, de los cuales 10 fueron

considerados evaluables para eficacia por protocolo. La combinación de los tres fármacos, iadademstat más carboplatino-etopósido, presentó signos prometedores de eficacia clínica, con un 40% de respuestas observadas (4 remisiones parciales en 10 pacientes), y una duración media de las respuestas de 4,5 meses. Además, se detectaron 2 estabilizaciones de la enfermedad de larga duración (>4 meses), lo que configura un indicador global de 60% de beneficio clínico observado. Una de las remisiones parciales fue una respuesta de muy larga duración, con 21 ciclos de tratamiento. Este paciente mostró inicialmente un 78,7% de reducción de tumor según criterios RECIST después de 6 ciclos de tratamiento con iadademstat más carboplatino-etopósido. Desde entonces el paciente recibió 15 ciclos adicionales de tratamiento con iadademstat en monoterapia sin mostrar toxicidades y con buena tolerancia general. En este periodo de monoterapia con iadademstat la reducción de las lesiones principales y secundarias continuó, hasta alcanzar un 90% de reducción de tumor por criterios RECIST al final del ciclo 16, manteniéndose en un 90% de reducción hasta progresión en el ciclo 22. La toxicidad más prevalente en el tratamiento con la triple combinación iadademstat más carboplatino-etopósido fueron las alteraciones hematológicas (descenso de plaquetas, neutrófilos y anemia); por el contrario, la combinación no presentó toxicidad neurológica, hepática o renal. Iadademstat en solitario no produjo toxicidad hematológica ni de ningún otro tipo (0 casos de toxicidad hematológica en 6 pacientes, con más de 60 semanas monitorizadas) y fue capaz de producir una intensificación de la disminución tumoral como monoterapia. Las diferentes combinaciones y regímenes de dosificación probadas en el ensayo clínico no consiguieron minimizar la toxicidad hematológica de la combinación, lo que sugiere que el uso combinado de estos tres fármacos no es adecuado para el tratamiento de pacientes de CPCP en recaída, pero el perfil de seguridad y eficacia de iadademstat sugiere potencial para uso de iadademstat en monoterapia o en combinación con otros agentes no hematotóxicos.

La compañía cree que existe un potencial significativo para iadademstat en cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) y está considerando otras combinaciones con fármacos asociados que tienen un impacto hematológico menos pronunciado que las quimioterapias basadas en platino. Uno de los fármacos candidatos son los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI). Dos ICI se han aprobado recientemente en 1L CPCP como un complemento a las quimioterapias convencionales a base de platino. Tienen un perfil de tolerabilidad de seguridad con poca superposición con el de iadademstat anticipando una buena combinabilidad de esos dos agentes.

Existe una fuerte justificación en la literatura científica para combinar un inhibidor de LSD1 y ICIs. Diversos investigadores han mostrado que la eliminación del gen de LSD1 en células cancerosas desencadena eventos de expresión específicos que movilizan elementos retrovirales (ERV) y producen al final la activación de IF α tipo1 y aumentan la inmunidad de células T antitumorales y la infiltración de estas células T en tumores poco inmunogénicos, así como evitan el agotamiento proliferativo de los precursores de los linfocitos infiltrantes de tumores. Varios grupos han demostrado en sus laboratorios que iadademstat es altamente sinérgico con la inmunoterapia antiPD1 en varios modelos de tumores. La Sociedad también ha demostrado que iadademstat muestra eficacia en monoterapia en un modelo de melanoma y sinergia con anti-PD1, incluida la capacidad de provocar penetración de tumores por linfocitos infiltrantes. En resumen, la eficacia de la inhibición de LSD1 en tumores NET sólidos como el CPCP está relacionada con mecanismos autónomos tanto celulares como no-celulares. La activación celular de la vía de señalización de NOTCH en la célula tumoral y la consiguiente represión de oncogenes dependientes como ASCL1 tiene un impacto terapéutico significativo per-se. Además, el efecto en la exaltación de la respuesta antitumoral y la vigilancia inmunitaria (modulación de la maduración de los subtipos de células T reguladoras y efectoras) que ocurre ajeno al efecto en la célula tumoral produce un efecto adicional al estimular el sistema inmunológico.

Para explorar ambos componentes, la compañía tiene la intención de ejecutar un ensayo clínico con esta combinación. STELLAR es un ensayo de Fase Ib/II, que tendrá un diseño aleatorizado en abierto con dos brazos. El primer grupo evaluará la adición de iadademstat a una dosis estable de ICI en pacientes con ED-CPCP en primera línea que hayan tenido una respuesta. Esperamos que este ensayo clínico se abra en el 2022.

En junio de 2022 la compañía recibió la designación de medicamento huérfano para iadademstat de la FDA para el tratamiento de pacientes con CPCP.

De acuerdo a los estudios y publicaciones científicas independientes, puede haber una utilidad adicional en otro tipo de cánceres como los tumores neuroendocrinos (TNE pulmonares y extrapulmonares) y otros cánceres como el de mama y otros.

En base a esto, la compañía tiene la intención de continuar evaluando oportunidades comercialmente significativas para iadademstat. Por ejemplo, creemos que iadademstat puede ser una opción de tratamiento viable para los TNE en segunda línea (2L). Se estima que a más de 12.000 personas en los Estados Unidos se les diagnostica un TNE cada año, y aproximadamente 175.000 personas viven con este diagnóstico (27% de las cuales son pacientes con CPCP). El número de personas diagnosticadas con este tipo de tumor ha ido en aumento durante años. La Sociedad planea comenzar en 2022 un estudio de Fase II colaborativo con una institución hospitalaria de prestigio de los EE.UU para estudiar la terapia de combinación de iadademstat con diferentes agentes en pacientes con CPCP refractario al platino y cánceres neuroendocrinos extrapulmonares. El estudio plantea reclutar unos 100 pacientes.

Finalmente, otros inhibidores de LSD1 han sido desarrollados por otras compañías en el campo del cáncer. La Sociedad ha considerado relevante realizar una comparación de las características de los diferentes compuestos. En noviembre de 2021 la Sociedad anunció la publicación de un artículo científico en la revista científica internacional, ACS Pharmacology & Translational Science que respalda a iadademstat como el mejor en su clase en Oncología. El artículo, titulado "*Comprehensive in Vitro Characterization of the LSD1 Small Molecule Inhibitor Class in Oncology*", compara iadademstat con cuatro inhibidores de LSD1 en desarrollo clínico en oncología y con cinco inhibidores de LSD1 utilizados habitualmente en el ámbito académico como compuestos de prueba (*tool compounds*). Los resultados muestran que iadademstat es consistentemente el compuesto más potente en diversas líneas celulares tumorales, que su capacidad de unión a la diana LSD1 es superior, especialmente a bajas concentraciones, y que la disrupción de los complejos transcripcionales implicados en los programas oncogénicos es más eficaz en el caso de iadademstat.

d) Programa de fármacos epigenéticos contra nuevas terapias oncológicas y no oncológicas (ORY-3001)

Además de vafidemstat y iadademstat, Oryzon ha realizado un tercer desarrollo para determinar el potencial de otras moléculas inhibitoras de LSD1 en estadio de desarrollo avanzado, para tratamiento de alteraciones oncológicas y no oncológicas. Los avances en estas actividades han dado lugar al programa que la compañía ha denominado ORY-3001, un inhibidor selectivo de LSD1.

Durante 2017, en colaboración con el laboratorio del Dr. Donald Lavelle de la Facultad de Medicina de la Universidad de Illinois (Chicago EE. UU.), se realizaron investigaciones sobre el posible uso clínico de ORY-3001. La compañía presentó datos preclínicos preliminares de eficacia de ORY-3001 en el 59º Congreso y Exposición Anual de la Sociedad Americana de Hematología (American Society of Hematology, ASH) que se celebró en diciembre 2017 en

Atlanta (Georgia, EE. UU.), en una comunicación 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 que produce crisis inflamatorias, dolor agudo y lesiones orgánicas.

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 oral de ORY-3001 aumenta hasta 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 aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos disponibles confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme. A pesar de los prometedores datos obtenidos en esta colaboración, la compañía no ha manifestado de forma oficial su decisión de en qué indicación se desarrollará clínicamente esta molécula, más allá de que será una enfermedad no oncológica.

En este sentido, durante 2021 y el primer semestre de 2022 se han realizado avances en determinar el papel de LSD1 y su inhibición con ORY-3001 en la respuesta inflamatoria, lo que abre el abanico de posibles indicaciones no oncológicas para esta molécula. También se ha trabajado en aspectos relacionados con la caracterización química de este compuesto para su potencial uso en formulaciones no sólidas.

e) Costes relacionados con la solicitud de patentes

En los costes de desarrollo se incluyen los costes relacionados con la solicitud o licencia de patentes. La cartera de patentes vigente a 30 de junio de 2022 es la siguiente:

Cartera de patentes correspondiente al proyecto de desarrollo Epigenético oncológico nuevas terapias (ORY-1001)

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: Lysine Specific Demethylase-1 inhibitors and their use Número de solicitud: EP 10160315.7 Fecha de solicitud: 19-04-2010 Fecha de vencimiento: 19-04-2031 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US
Título: (Hetero)aryl cyclopropylamine compounds as LSD1 inhibitors Número de solicitud: EP11382324.9 Fecha de solicitud: 20-10-2011 Fecha de vencimiento: 22-10-2032 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CL, CN, CO, CR, DZ, EG, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, MY, NZ, PE, PH, RU, SG, TH, UA, US, VN, ZA
Título: Gene Expression Biomarkers for Personalized Cancer Care to Epigenetic Modifying Agents Número de solicitud: US62/239496 Fecha de solicitud: 09-10-2015

<p>Fecha de vencimiento: 06-10-2036 Extensiones internacionales: EP, US</p>
<p>Título: Solid forms Número de solicitud: PCT/EP2016/059726 Fecha de solicitud: 02-05-2016 Fecha de vencimiento: 02-05-2036 Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, US</p>
<p>Título: Combinations of LSD1 inhibitors for the treatment of hematological malignancies Número de solicitud: EP16382117.6 Fecha de solicitud: 15/03/2016 Fecha de vencimiento: 13-03-2037 Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, RU, SG, US, ZA</p>
<p>Título: Combinations of LSD1 inhibitors for use in the treatment of solid tumours Número de solicitud: US62/308529 Fecha de solicitud: 15/03/2016 Fecha de vencimiento: 13-03-2037 Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EA, EP, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods to determine KDM1A target engagement and chemoprobes useful therefor Número de solicitud: EP16382119.2 Fecha de solicitud: 16-03-2016 Fecha de vencimiento: 16-03-2037 Extensiones internacionales: EP, US</p>
<p>Título: Formulation Número de solicitud: PCT/EP2019/061576 Fecha de solicitud: 06-05-2019 Fecha de vencimiento: 06-05-2039 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, SG, US, ZA</p>
<p>Título: Combinations of iadademstat for cancer therapy Número de solicitud: PCT/EP2020/058362 Fecha de solicitud: 25-03-2020 Fecha de vencimiento: 25-03-2040 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, SG, US, ZA</p>
<p>Título: Biomarkers and methods for personalized treatment of small cell lung cancer using KDM1A inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2019/068150 Fecha de solicitud: 05-07-2019 Fecha de vencimiento: 05-07-2039 Extensiones internacionales: CN, EP, JP, US</p>
<p>Solicitudes de patentes recientes aún no públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)</p>
<p>Número de solicitud: PCT/EP2022/057386 Fecha de solicitud: 21/03/2022 Fecha de vencimiento: 21-03-2042</p>
<p>Número de solicitud: EP22382440.0 Fecha de solicitud: 09/05/2022 Fecha de vencimiento: 09-05-2043</p>

Número de solicitud: EP22382443.4
 Fecha de solicitud: 09/05/2022
 Fecha de vencimiento: 09-05-2043

Cartera de patentes correspondiente al proyecto de desarrollo Epigenético neurodegenerativos (ORY-2001)

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
<p>Título: Arylcyclopropylamine based demethylase inhibitors of LSD1 and their medical use Número de solicitud: EP10171342.8 Fecha de solicitud: 29-07-2010 Fecha de vencimiento: 27-07-2031 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US</p>
<p>Título: Biomarkers associated with LSD1 inhibitors and uses thereof Número de solicitud: EP15382310.9 Fecha de solicitud: 12-06-2015 Fecha de vencimiento: 10-06-2036 Extensiones internacionales: EP, JP,US</p>
<p>Título: Methods of treating multiple sclerosis Número de solicitud: PCT/EP2017/064206 Fecha de solicitud: 09-06-2017 Fecha de vencimiento: 09-06-2037 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating behavior alterations Número de solicitud: PCT/EP2018/071120 Fecha de solicitud: 03-08-2018 Fecha de vencimiento: 03-08-2038 Extensiones Internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating borderline personality disorder Número de solicitud: PCT/EP2020/057803 Fecha de solicitud: 20-03-2020 Fecha de vencimiento: 20-03-2040 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating attention deficit hyperactivity disorder using KDM1A inhibitors such as the compound vafidemstat Número de solicitud: PCT/EP2020/057800 Fecha de solicitud: 20-03-2020 Fecha de vencimiento: 20-03-2040 Extensiones internacionales: CN, EP, JP, MX, US</p>
<p>Título: Methods of treating autism spectrum disorder Número de solicitud: PCT/EP2020/074602 Fecha de solicitud: 03-09-2020 Fecha de vencimiento: 03-09-2040 Extensiones internacionales: CN, EP, JP, MX, US</p>

Cartera de patentes correspondiente al proyecto de Desarrollo Epigenético nuevas terapias (ORY-3001)

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: (Hetero)aryl cyclopropylamine compounds as LSD1 inhibitors Número de solicitud: EP11382325.6 Fecha de solicitud: 20-10-2011 Fecha de vencimiento: 22-10-2032 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US

Cartera de patentes (Otras) de las que no se han reconocido intangibles en balance al no corresponder a proyectos de desarrollo

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: Oxidase Inhibitors and Their Use Número de solicitud: EP 08166973.1 Fecha de solicitud: 17-10-2008 Fecha de vencimiento: 19-10-2029 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Phenylcyclopropylamine derivatives and their medical use Número de solicitud: EP0900790.7 Fecha de solicitud: 21-01-2009 Fecha de vencimiento: 21-01-2030 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Lysine Specific Demethylase-1 inhibitors and their use Número de solicitud: EP09171425.3 Fecha de solicitud: 25-09-2009 Fecha de vencimiento: 19-04-2030 Extensiones internacionales: EP, y US
Título: Substitued heteroaryl- and aryl-cyclopropylamine acetamides and their use Número de solicitud: EP09172705.7 Fecha de solicitud: 09-10-2009 Fecha de vencimiento: 19-04-2030 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Cyclopropylamine derivates useful as LSD1 inhibitors Número de solicitud: EP10171345.1 Fecha de solicitud: 29-07-2010 Fecha de vencimiento: 27-07-2031 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Cyclopropylamine inhibitors of oxidases Número de solicitud: EP10187039.2 Fecha de solicitud: 08-10-2010 Fecha de vencimiento: 07-10-2031 Extensiones internacionales: US
Título: Lysine demethylase inhibitors for diseases and disorders associated with Flaviviridae Número de solicitud: US61/458776 Fecha de solicitud: 30-11-2010

Fecha de vencimiento: 30-11-2031 Extensiones internacionales: US
Título: Lysine demethylase inhibitors for myeloproliferative or lymphoproliferative diseases or disorders Número de solicitud: US61/462881 Fecha de solicitud: 08-02-2011 Fecha de vencimiento: 08-02-2032 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Inhibitors for antiviral use Número de solicitud: US 13/580553 Fecha de solicitud: 24-02-2011 Fecha de vencimiento: 24-02-2031
Título: Lysine demethylase inhibitors for diseases and disorders associated with Hepadnaviridae Número de solicitud: US13/580710 Fecha de solicitud: 24-02-2011 Fecha de vencimiento: 24-02-2031
Título: 1,2,4-Oxadiazole derivatives as histone deacetylase 6 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2018/083655 Fecha de solicitud: 05-12-2018 Fecha de vencimiento: 05-12-2038 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, SG, US, ZA
Título: 3-(2-(Heteroaryl)pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole derivatives as HDAC6 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2020/065658 Fecha de solicitud: 05-06-2020 Fecha de vencimiento: 05-06-2030 Extensiones internacionales: CA, CN, EP, IN, JP, MX, US

(*) La fecha de vencimiento indica la duración inicial, que es de 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 patente vía extensiones de patentes farmacéuticas (que existen en la UE, EEUU, Japón y otros países, con una duración máxima de la extensión de 5 años) ni cualquier otro tipo de extensiones de la patente que puedan existir, por ejemplo debido a retrasos durante la tramitación por parte de la oficina de patentes (PTA en EEUU y otros países)

7. Arrendamientos y otras operaciones de naturaleza similar

Arrendamiento operativo

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2022 y 2021 se devengaron gastos por arrendamiento por importe de 83 y 75 miles de euros, respectivamente, sin que existan cláusulas de permanencia por obligado cumplimiento superiores a doce meses.

8. Inversiones financieras a largo plazo y corto plazo

Los activos financieros salvo inversiones en el patrimonio de empresas del grupo, multigrupo y asociadas, clasifican en base a las siguientes categorías:

	Instrumentos Financieros a largo plazo					
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros	
	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21
Categorías:						
Activos financieros a coste	-	-	-	-	-	-
Activos Financieros a coste amortizado (*)	-	-	-	-	29.922	29.498
Total	-	-	-	-	29.922	29.498

(*) Corresponde a fianzas depositadas

	Instrumentos Financieros a corto plazo					
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros	
	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21
Categorías:						
Activos Financieros a coste amortizado (*)	-	-	-	-	26.323.993	32.369.703
Total	-	-	-	-	26.323.993	32.369.703

(*) Se ha añadido el saldo en tesorería a efectos informativos

	Total de Instrumentos Financieros a Largo y Corto plazo							
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros		Total	
	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.1	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21
Categorías:								
Activos financieros a coste	-	-	-	-	-	-	-	-
Activos Financieros a coste amortizado (*)	-	-	-	-	26.353.915	32.399.201	26.353.915	32.399.201
Total	-	-	-	-	26.353.915	32.399.201	26.353.915	32.399.201

(*) Se ha añadido el saldo en tesorería a efectos informativos

9. Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar

El detalle del epígrafe del balance de “Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar” es el siguiente:

Concepto	30.06.22	31.12.21
Personal	450	14
Activos por impuesto corriente (ver nota 14)	2.086.945	2.483.431
Otros créditos con las Administraciones Públicas (ver nota 14)	1.521.311	1.161.520
Total	3.608.706	3.644.965

10. Fondos propios

a) Capital escriturado

El capital escriturado al 30 de junio de 2022 asciende a 2.653.144,55 euros, representado por 53.062.891 acciones de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas de la misma clase, totalmente suscritas y desembolsadas, confiriendo los mismos derechos a sus tenedores, que se encuentra admitidas a cotización siendo su valor de cotización a dicha fecha de 2,39 euros/acción (2,70 euros/acción a 31 de diciembre de 2021).

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 no existe ningún accionista que cuente con una participación igual o superior al 10% del capital social.

De conformidad con lo establecido en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, con fecha 4 de abril de 2018 la Junta de Accionistas acordó delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad (i) 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. La ampliación o ampliaciones de capital que, en su caso, se acuerden, deberán realizarse dentro de un plazo máximo de cinco años a contar desde la fecha de la adopción del acuerdo; y (ii) la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones, incluyendo warrants, así como pagarés y participaciones preferentes o instrumentos de deuda de análoga naturaleza, por un máximo agregado de la emisión o emisiones de valores que se acuerden de 100.000.000 euros y por un plazo máximo de cinco años.

b) Reserva legal

De acuerdo con el Texto Refundido de la Ley de Sociedades de Capital, debe destinarse una cifra igual al 10% del beneficio del ejercicio a la reserva legal hasta que ésta alcance, al menos, el 20% del capital social. La reserva legal podrá utilizarse para aumentar el capital en la parte de su saldo que exceda del 10% del capital ya aumentado.

Salvo para la finalidad mencionada anteriormente, y mientras no supere el 20% del capital social, esta reserva sólo podrá destinarse a la compensación de pérdidas y siempre que no existan otras reservas disponibles suficientes para este fin.

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 esta reserva todavía no se encuentra totalmente dotada.

c) Limitaciones para la distribución de dividendos

Son de aplicación a Oryzon Genomics S.A., las limitaciones legales para la distribución de dividendos establecidas en la Ley de Sociedades de Capital y aquellas otras de carácter especial le sean o pudiesen ser de aplicación.

d) Acciones propias

Las acciones propias a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 son las siguientes:

Acciones propias	Porcentaje del capital	Número acciones	Valor nominal	Precio medio de adquisición (€/acción)	Coste total de adquisición
A 30 de Junio de 2022	0,57%	301.337	15.067	2,3029	693.974
A 31 de Diciembre de 2021	0,57%	301.337	15.067	2,3029	693.974

Estas acciones se mantienen en régimen de autocartera en virtud de la autorización de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 15 de junio de 2006, de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 29 de junio de 2009, y de la Junta General Extraordinaria de Accionistas celebrada el 18 de septiembre de 2014.

e) Prima de emisión

Es de libre distribución siempre que se cumpla con los requisitos legales establecidos en la Ley de Sociedades de Capital.

11. Deudas a largo plazo y a corto plazo

Las deudas a largo y corto plazo se clasifican en base a las siguientes categorías:

Categorías:	Deudas a largo plazo					
	Deudas con entidades de crédito (*)		Derivados y otros (**)		Total	
	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21
Pasivos financieros a coste amortizado	8.384.107	10.346.639	3.012.378	3.007.047	11.396.485	13.353.686
Total	8.384.107	10.346.639	3.012.378	3.007.047	11.396.485	13.353.686

	Deudas a corto plazo					
	Deudas con entidades de crédito (*)		Derivados y otros (**)		Total	
	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21	30.06.22	31.12.21
Categorías:						
Pasivos financieros a coste amortizado	5.961.525	3.424.263	866.408	881.464	6.827.933	4.305.727
Total	5.961.525	3.424.263	866.408	881.464	6.827.933	4.305.727

(*) Corresponde a préstamos a tipo de interés de mercado. Se incluyen préstamos concedidos por una entidad de crédito en los que se contempla una cláusula con potestad de resolución anticipada cuando los resultados de explotación arrojasen pérdidas, para los que la entidad de crédito ha manifestado como no ejecutable su resolución, al haberse concedido dichos préstamos mediante el análisis de riesgo en el cual los datos cuantitativos ya incluían resultados de explotación que arrojaban pérdidas. El importe de deudas a largo plazo de dichos créditos reconocidos como deudas a corto plazo a 30 de junio de 2022 ascienden a 1.358 miles de euros, siendo sus vencimientos reales determinables a junio de 2024, 2025 y 2026 de 617, 632 y 109 miles de euros, respectivamente.

(**) Corresponden a préstamos subvencionados concedidos por entidades públicas para el desarrollo de diversos proyectos de investigación y desarrollo. Dichos préstamos no devengan interés o en su caso el tipo máximo correspondería al 1%, si bien dichos pasivos se valoran de acuerdo con su coste amortizado, empleando para ello el tipo de interés efectivo. Adicionalmente en este epígrafe a corto plazo se incluyen las retenciones practicadas a modo de garantía a las empresas que participan en consorcios para la solicitud de subvenciones, en las que la Sociedad hace de coordinador. El saldo a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 por este concepto asciende a 139.419 euros, en ambos ejercicios y financiaciones de renting tecnológico.

El detalle de los saldos correspondientes a derivados y otros, se desglosa en las partidas correspondientes a préstamos subvencionados y fianzas recibidas. Sus importes a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 han sido los siguientes:

	30.06.2022			
	Principal de la deuda		Deudas valoradas a coste amortizado	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 08	57.510	-	53.940	-
Ministerio de Industria - IAP Scint 2008	17.080	17.080	17.080	14.976
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2008	14.126	14.126	14.126	12.386
Impacto Humafarma 2012	30.117	-	29.012	-
Impacto Polyfarma 2012	29.407	-	28.328	-
Impacto Humafarma 2013	32.074	32.074	32.074	27.802
Impacto Polyfarma 2013	6.695	6.695	6.695	5.803
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualid.)	25.955	51.679	25.955	44.493
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualid.)	39.390	79.169	39.390	68.582
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualid.)	33.897	102.363	33.897	86.623
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (2º Anualid.)	31.543	95.254	31.543	80.607
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualid.)	36.790	110.503	36.790	92.618
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualid.)	18.119	73.073	18.119	60.244
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualid.)	22.271	89.821	22.271	74.052
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	44.904	179.884	44.904	146.713
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	24.564	123.042	24.564	97.558
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	56.332	281.661	56.332	258.312
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	58.537	351.220	58.537	318.574
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (3ª Anualidad)	-	200.899	-	180.603
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (1º Anualidad)	-	55.708	-	50.080
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (2º Anualidad)	-	260.151	-	228.442
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (3ª Anualidad)	-	231.034	-	198.167
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)- Edotem	133.486	1.229.972	133.486	717.955
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) - Vacopid	-	250.000	-	158.796
Total Préstamos subvencionados	712.797	3.835.408	707.043	2.923.386
Fianzas Recibidas	139.419	-	139.419	-
Total derivados y otros	852.216	3.835.408	846.462	2.923.386

	31.12.2021			
	Principal de la deuda		Deudas valoradas a coste amortizado	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 07	39.501	-	38.255	-
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 08	57.510	57.510	57.510	50.425
Ministerio de Industria - IAP Scint 2008	17.080	17.080	17.080	13.965
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2008	14.126	14.126	14.126	11.550
Impacto Polyfarma 2011	31.067	-	30.902	-
Impacto Humafarma 2011	29.189	-	29.034	-
Impacto Humafarma 2012	30.117	30.117	30.117	27.937
Impacto Polyfarma 2012	29.407	29.407	29.407	27.278
Impacto Humafarma 2013	32.074	64.149	32.075	57.818
Impacto Polyfarma 2013	6.695	13.390	6.695	12.068
Impacto Hemafarma 2014	34.279	-	34.436	-
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualid.)	25.955	77.635	25.955	68.088
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualid.)	39.261	118.559	39.261	104.874
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualid.)	34.136	136.260	34.136	116.746
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (2º Anualid.)	31.440	126.797	31.440	108.964
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualid.)	36.768	147.293	36.768	125.241
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualid.)	18.059	91.192	18.059	76.153
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualid.)	22.198	112.092	22.198	93.606
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	44.877	224.787	44.877	185.495
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	24.549	147.606	24.549	118.243
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	56.332	337.994	56.332	310.863
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	-	409.757	-	372.710
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (3º Anualidad)	-	200.899	-	178.496
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (1º Anualidad)	-	55.708	-	49.496
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (2º Anualidad)	-	260.151	-	225.777
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)- Edotem	88.833	862.942	88.833	514.490
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) - Vacopid	-	250.000	-	156.764
Total Préstamos subvencionados	743.453	3.785.451	742.045	3.007.047
Fianzas Recibidas	139.419	-	139.419	-
Total derivados y otros	882.872	3.785.451	881.464	3.007.047

a) Clasificación por vencimientos

El detalle por vencimientos de los diferentes pasivos financieros a largo plazo con vencimiento determinado o determinable a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 son los siguientes:

A 30 de junio de 2022:

	Junio 2024	Junio2025	Junio 2026	Junio 2027	Junio 2028 y siguientes	Total
Deudas:						
Deudas con entidades de crédito (*)	4.505.914	2.689.876	1.101.821	86.496	-	8.384.107
Arrendamientos financieros	21.005	22.120	23.294	22.573	-	88.992
Otros pasivos financieros	482.340	476.473	452.006	373.674	1.138.893	2.923.386
Total	5.009.259	3.188.469	1.577.121	482.743	1.138.893	11.396.485

(*) Devengan tipo de interés de mercado. Se incluyen préstamos concedidos por una entidad de crédito en los que se contempla una cláusula con potestad de resolución anticipada cuando los resultados de explotación arrojasen pérdidas, para los que la entidad de crédito ha manifestado como no ejecutable su resolución, al haberse concedido dichos préstamos mediante el análisis de riesgo en el cual los datos cuantitativos ya incluían resultados de explotación que arrojaban pérdidas. El importe de deudas a largo plazo de dichos créditos reconocidos como deudas a corto plazo a 30 de junio de 2022 ascienden a 1.358 miles de euros.

A 31 de diciembre de 2021:

	2023	2024	2025	2026	2027 y siguientes	Total
Deudas:						
Deudas con entidades de crédito (*)	4.672.020	3.700.392	1.553.975	420.252	-	10.346.639
Otros pasivos financieros	530.753	452.165	461.105	409.388	1.153.636	3.007.047
Total	5.202.773	4.152.557	2.015.080	829.640	1.153.636	13.353.686

(*) Devengan tipo de interés de mercado

b) Otra información

La Sociedad tiene concedidas por parte de diversas entidades financieras a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 avales por importe de 1.538 y 1.342 miles de euros respectivamente, utilizados como garantía de instrumentos financieros públicos (subvenciones, anticipos y ayudas reembolsables y prefinanciaciones).

c) Deudas con características especiales

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 la Sociedad no ha recibido préstamos con características especiales.

12. Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar, y periodificaciones a corto plazo

a) Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar

El detalle del epígrafe del balance de “Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar” es:

Concepto	30.06.2022	31.12.2021
Proveedores	4.313.148	2.909.778
Personal (remuneraciones pendientes de pago)	324.211	326.406
Otras deudas con las Administraciones Públicas (ver nota 14)	279.074	282.268
Total	4.916.433	3.518.452

A continuación, se incluye el período medio de pago a acreedores comerciales calculado de acuerdo a la Resolución del Instituto de Contabilidad y Auditoría de Cuentas de fecha 29 de enero de 2016:

Concepto	a 30.06.2022 Días	a 31.12.2021 Días
Periodo medio de pago a proveedores	36	29
Ratio de operaciones pagadas	37	30
Ratio de operaciones pendientes de pago	21	18

Concepto	a 30.06.2022 Importe Euros	a 31.12.2021 Importe Euros
Total pagos realizados	7.296.969	14.227.590
Total pagos pendientes	787.847	1.606.370

Los datos expuestos en el cuadro anterior sobre pagos a proveedores hacen referencia a aquellos que por su naturaleza son acreedores comerciales por deudas con suministradores de bienes y servicios.

Conforme a la Resolución del ICAC, para el cálculo del período medio de pago a proveedores se han tenido en cuenta las operaciones comerciales correspondientes a la entrega de bienes o prestaciones de servicios devengadas desde la fecha de entrada en vigor de la Ley 31/2014, de 3 de diciembre. Se consideran proveedores, a los exclusivos efectos de dar la información prevista en esta Resolución, a los acreedores comerciales por deudas con suministradores de bienes o servicios, incluidos en la partida “proveedores” del pasivo corriente del balance de situación.

Se entiende por “Período medio de pago a proveedores” el plazo que transcurre desde la entrega de los bienes o la prestación de los servicios a cargo del acreedor y el pago material de la operación.

Con fecha 26 de julio de 2013 entró en vigor la Ley 11/2013 de medidas de soporte a los emprendedores, de estímulo al crecimiento y de la creación de puestos de trabajo, que modifica la Ley de Morosidad (Ley 3/2004 de 29 de diciembre). Esta modificación establece que el periodo máximo de pago a proveedores, a partir del 29 de julio de 2013 es de 30 días, a no ser que exista un acuerdo entre las partes que establezca el máximo a 60 días.

b) Periodificaciones a corto plazo

Durante el año 2021, Oryzon recibió un importe de un millón de dólares estadounidenses (952.380 euros al 30 de junio de 2022) para apoyar un nuevo ensayo clínico de vafidemstat (ORY-2001) en pacientes con síndrome de Kabuki. Este importe se recibió con carácter anticipado con el objeto de ser destinado a actividades clínicas del ensayo; de no ser aplicado el importe en su totalidad, este sería reembolsable en la medida de los importes no satisfechos a dichas actividades.

13. Información sobre la naturaleza y el nivel de riesgo procedente de instrumentos financieros
Información cuantitativa y cualitativa

Gestión de riesgos

Bajo un enfoque integral, se encuentra implantado un sistema de gestión de riesgos avanzado desde un punto de vista corporativo. Partiendo de un análisis e identificación de factores internos y externos, se dispone de una matriz de riesgos clasificados en función de su nivel de probabilidades y potenciales impactos. La distribución de los riesgos se clasifica en diversos grupos, como son riesgos estratégicos, financieros, legales o de cumplimiento, derivados de la operativa y el negocio, y riesgos tecnológicos.

Para mitigar los riesgos corporativos identificados se ha elaborado un sistema de control interno, con diversos controles, aplicados con distintas periodicidades, mensuales, trimestrales, semestrales y anuales.

La gestión de los riesgos financieros tiene establecidos los mecanismos necesarios para controlar la exposición a las variaciones en los tipos de interés y tipos de cambio, así como a los riesgos de crédito y liquidez. A continuación, se indican los principales riesgos financieros que afectan a la Sociedad:

a) Riesgo de crédito

Con carácter general se mantiene la tesorería y activos líquidos equivalentes en entidades financieras de elevado nivel crediticio.

Asimismo, no existe una concentración significativa del riesgo de crédito con terceros. En caso de existir concentraciones, estas son debidas a la política específica de captación de financiación adicional.

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021, como se muestra en la nota 9, los créditos mantenidos con terceros corresponden a subvenciones concedidas pendientes de cobro y cuentas a cobrar mantenidas con las Administraciones Públicas.

b) Riesgo de liquidez

Con el fin de asegurar la liquidez y con la intención de poder atender todos los compromisos de pago a corto plazo que se derivan de la actividad, se dispone de la tesorería que muestra el balance, así como de las líneas crediticias y de financiación que se detallan en la nota 11.

c) Riesgo de tipo de interés

La financiación externa se encuentra distribuida en un 75,5% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito privadas y en un 24,5% deudas con otras entidades, principalmente procedentes de financiaciones públicas correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% o 1%. A 30 de junio de 2022, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés, siendo el riesgo de tipos de interés moderado, pues el 82,18% de préstamos presentaban un tipo de interés fijo medio del 1,64% y el 17,82% restante presentan un tipo de interés variable medio del 2,40%.

El tipo de interés medio correspondiente a la totalidad de préstamos pendientes de amortizar a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 asciende al 1,73% y 1,68% respectivamente.

El análisis de sensibilidad a efectos de tipos de interés sobre saldos pendientes de amortizar, para un periodo de doce meses, con respecto al 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 implica una variación incremental de 34 y 23 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.

d) Riesgo de tipo de cambio

Una parte del plan de negocio de la Sociedad está sustentada en la internacionalización de la Sociedad y en la ejecución de programas y actuaciones fuera de la eurozona, por lo tanto, parte del negocio se efectuará en divisas extranjeras, con el consiguiente riesgo por la evolución de la divisa en relación al euro.

Las posiciones activas en divisas (USD), se mantienen con el objetivo de atender compromisos futuros de pago, al objeto de compensar, y en su caso, mitigar la evolución de tipos de cambio para obligaciones futuras de pago. Instrumentos de seguro de riesgo de cambio han sido desestimados en aplicación del principio de economicidad. Durante los seis primeros meses de 2022 y 2021, se han producido diferencias de cambio netas positivas por importe de 113 miles y 29 miles de euros, respectivamente (ver nota 15 f).

14. Situación fiscal

El detalle de las cuentas relacionadas con Administraciones Públicas a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 es el siguiente:

Cuenta	30.06.2022			
	Saldos deudores		Saldos acreedores	
	No corriente	Corriente	No corriente	Corriente
Impuesto sobre el valor añadido	-	1.521.311	-	-
Impuesto sobre la renta de las personas físicas	-	-	-	202.003
Activo por impuesto diferido	1.863.582	-	-	-
Activo por impuesto corriente	-	2.086.945	-	-
Pasivo por impuesto diferido	-	-	1.863.582	-
Pasivo por impuesto corriente	-	-	-	-
Retenciones a cuenta practicadas	-	-	-	-
Organismos de la Seguridad Social	-	-	-	77.071
Total	1.863.582	3.608.256	1.863.582	279.074

Cuenta	31.12.2021			
	Saldo deudores		Saldo acreedores	
	No corriente	Corriente	No corriente	Corriente
Impuesto sobre el valor añadido	-	1.161.520	-	-
Impuesto sobre la renta de las personas físicas	-	-	-	212.013
Activo por impuesto diferido	1.812.133	-	-	-
Activo por impuesto corriente	-	2.483.431	-	-
Pasivo por impuesto diferido	-	-	1.812.133	-
Pasivo por impuesto corriente	-	-	-	-
Retenciones a cuenta practicadas	-	-	-	-
Organismos de la Seguridad Social	-	-	-	70.255
Total	1.812.133	3.644.951	1.812.133	282.268

La conciliación del importe neto de los ingresos y gastos del ejercicio reconocidos en la cuenta de pérdidas y ganancias y en el patrimonio neto; la base imponible del Impuesto sobre Sociedades (resultado fiscal); y el impuesto sobre beneficios reconocido en el resultado del ejercicio los siguientes:

30 de Junio de 2022	Euros	Generado en el Periodo		Generado en Periodos anteriores		TOTAL
		Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	
Resultado contable antes de Impuestos	(3.436.797)					(3.436.797)
Ingresos y gastos imputados directamente a patrimonio	-					-
Otras diferencias permanentes	33.291					33.291
Total	(3.403.506)					(3.403.506)
Impacto de diferencias Temporarias						
Con asignación directa en Resultado (Prov Coste Vacaciones e ILP)		193.385			129.490	63.895
Con asignación directa en Patrimonio (Subvenciones de Capital)			205.798			(205.798)
Reconocimiento Base Imponible	205.798					205.798
BASE IMPONIBLE PREVIA	3.197.708	193.385	205.798	-	129.490	(3.339.611)
Base imponible no registrada en contabilidad	(3.545.409)					(3.545.409)
Deducciones						
Impuesto al 25%	51.449	-	51.449	-	-	51.449
Deducciones Fiscales						
Otras – Deducciones I+D (Cash Back)	2.086.945					2.086.945
Compensación Bases negativas						
Otros						
Total ingreso correspondiente a gasto por impuesto sobre beneficios reconocido en la cuenta de pérdidas y ganancias	(2.138.394)					(2.138.394)
Total gasto fiscal reconocido en el patrimonio neto			51.449			

Las diferencias permanentes aplicadas en el momento de calcular la base imponible del impuesto de sociedades de los primeros seis meses del ejercicio 2022, corresponden principalmente a:

- Diferencias negativas
 - a) En el apartado de cuenta de pérdidas y ganancias: No se han presentado diferencias.
- Diferencias positivas
 - a) Ajuste por reversión de libertad de amortización fiscal considerada en ejercicios precedentes como diferencia permanente.
 - b) Impuesto sobre sociedades devengado del ejercicio.
 - c) Otras diferencias.

30 de Junio de 2021	Euros	Generado en el Periodo		Generado en Periodos anteriores		TOTAL
		Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	
Resultado contable antes de Impuestos	(3.511.1201)					(3.511.120)
Ingresos y gastos imputados directamente a patrimonio	(10.201)					(10.201)
Otras diferencias permanentes	63.485					63.485
Total	(3.457.834)					(3.457.834)
Impacto de diferencias Temporarias						
Con asignación directa en Resultado (Prov Coste Vacaciones e ILP)		493.177			66.827	426.350
Con asignación directa en Patrimonio (Subvenciones de Capital)			38.237			(37.880)
Reconocimiento Base Imponible	37.237					37.237
BASE IMPONIBLE PREVIA	(3.495.072)	493.177	37.238	-	66.827	(3.031.484)
Base imponible no registrada en contabilidad	(2.994.246)					(2.994.246)
Deducciones						
Impuesto al 25%	9.309	-	9.309	-	-	9.309
Deducciones Fiscales						
Otras – Deducciones I+D (Cash Back)	2.483.431					2.483.431
Compensación Bases negativas						
Otros						
Total ingreso correspondiente a gasto por impuesto sobre beneficios reconocido en la cuenta de pérdidas y ganancias	(2.492.740)					(2.492.740)
Total gasto fiscal reconocido en el patrimonio neto			9.309			

Las diferencias permanentes aplicadas en el momento de calcular la base imponible del impuesto de sociedades del ejercicio 2021, corresponden principalmente a:

- Diferencias negativas
 - b) En el apartado de cuenta de pérdidas y ganancias: No se han presentado diferencias.
- Diferencias positivas
 - d) Ajuste por reversión de libertad de amortización fiscal considerada en ejercicios precedentes como diferencia permanente.
 - e) Impuesto sobre sociedades devengado del ejercicio.
 - f) Otras diferencias.

El ingreso por impuesto corriente correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 asciende a 2.087 miles de euros. Por su parte el desglose del ingreso/gasto por impuesto diferido es el siguiente:

30.06.2022					
	Impuesto corriente	Variación de impuesto diferido			Total
		De activo		De pasivo	
		Diferencias temporarias	Créditos por bases imponibles negativas	Otros créditos	
Imputación a pérdidas y ganancias					
Operaciones continuadas	-	-	(51.449)	-	(51.449)
Imputación a patrimonio neto					
Subvenciones				-	-
Total gasto / ingreso por impuesto					(51.449)

El ingreso por impuesto corriente correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio 2021 asciende a 2.483 miles de euros. Por su parte el desglose del ingreso/gasto por impuesto diferido es el siguiente:

30.06.2021					
	Impuesto corriente	Variación de impuesto diferido			Total
		De activo		De pasivo	
		Diferencias temporarias	Créditos por bases imponibles negativas	Otros créditos	
Imputación a pérdidas y ganancias					
Operaciones continuadas	-	-	(9.309)	-	(9.309)
Imputación a patrimonio neto					
Subvenciones				-	-
Total gasto / ingreso por impuesto					(9.309)

Activos por impuesto diferido registrados

A 30 de junio de 2022 el balance adjunto refleja determinados activos por impuestos diferidos por importe de 1.863.582 euros. Durante los primeros seis meses del ejercicio 2022 se han aumentado activos por impuestos diferidos con respecto al cierre del ejercicio precedente por importe de 51.449 euros.

El detalle de activos por impuestos diferidos es el siguiente:

Activos por impuesto diferido	Saldo al 30.06.2022	Saldo al 31.12.2021
Bases imponibles negativas	1.863.582	1.812.1333
Otras	-	-
Total activos por impuesto diferido	1.863.582	1.812.133

Los activos por impuestos diferidos sólo se reconocen en la medida en que se considera probable que se vaya a disponer de ganancias fiscales futuras contra las que poder hacerlos efectivos.

Al cierre de los primeros seis meses del ejercicio 2022 y al cierre del ejercicio 2021, tan sólo se han capitalizado activos hasta alcanzar la cifra de pasivos por impuestos diferidos.

Los derechos de monetización de deducciones fiscales (cash back) se reconocen como hacienda pública deudora por impuesto sobre sociedades cuando se cumplen las condiciones establecidas en el apartado 4.h.

La Sociedad ha registrado a 30 de junio de 2022 activos por impuesto corriente por importe de 2.087 miles de euros, correspondientes a deducciones por I+D cuyo cobro solicitará anticipar mediante la aplicación del artículo 39 de la Ley del Impuesto sobre Sociedades, al haber tomado a 31 de mayo de 2022, la decisión de monetizar las deducciones por investigación y desarrollo correspondientes al ejercicio económico 2020, y haber estimado de forma razonable el cumplimiento de las obligaciones de mantenimiento de personal medio y reinversión.

	Monetización
Deducciones I+D generadas en el ejercicio fiscal 2020	2.086.945
Total	2.086.945

Pasivos por impuesto diferido registrados

El detalle del saldo de esta cuenta es el siguiente:

	Saldo al 30.06.202	Saldo al 31.12.2021
Diferencias temporarias (Impuestos diferidos)		
Por préstamos tipo cero y tipo interés blando	382.938	331.489
Por subvenciones en capital	1.480.644	1.480.644
Total pasivos por impuesto diferido	1.863.582	1.812.133

El detalle de las deducciones no activadas y sus plazos máximos de aplicación, son los siguientes:

	Ejercicio en que se generó	Al 30.06.2022		Al 31.12.2021	
		Importe	Vencimiento	Importe	Vencimiento
<u>Deducciones pendientes y otros</u>					
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2009	909.360	2027	909.360	2027
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2010	940.731	2028	940.731	2028
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2011	617.544	2029	617.544	2029
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2012	432.206	2030	432.206	2030
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2020	-	2038	2.608.681	2038
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2021	3.052.752	2039	3.052.752	2039
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	Jun'22	977.822	2040		
TOTAL		6.930.415		8.561.274	

El detalle de las bases imponible negativas pendientes de compensar fiscalmente es el siguiente:

<u>Bases imponible negativas</u>	Ejercicio en que se generó	A 30.06.2022
		Importe
Bases imponible negativas	2004	479.659
Bases imponible negativas	2005	194.108
Bases imponible negativas	2006	143.312
Bases imponible negativas	2007	447.880
Bases imponible negativas	2008	323.209
Bases imponible negativas	2009	602.117
Bases imponible negativas	2010	1.138.635
Bases imponible negativas	2011	705.421
Bases imponible negativas	2012	472.155
Bases imponible negativas	2013	2.541.244
Bases imponible negativas	2014	5.510.818
Bases imponible negativas	2015	4.274.593
Bases imponible negativas	2016	5.775.162
Bases imponible negativas	2017	6.933.174
Bases imponible negativas	2018	4.712.878
Bases imponible negativas	2019	6.033.151
Bases imponible negativas	2020	6.724.185
Bases imponible negativas	2021(*)	6.801.974
Bases imponible negativas	Jun'22 (**)	3.339.611
TOTAL		57.153.286

(*) Periodo voluntario para presentación de autoliquidación del 1 al 25 de julio de 2022

(**) Ejercicio fiscal no finalizado. Cifras estimadas al cierre del periodo de 6 meses terminado el 30 de junio de 2022.

De este importe, a 30 de junio de 2022 solo se han activado créditos fiscales correspondientes a bases imponible negativas por importe de 7.454.329 euros de base (7.248.532 euros de base a 31 de diciembre de 2021).

Según establece la legislación vigente, los impuestos no pueden considerarse definitivamente liquidados hasta que las declaraciones presentadas hayan sido inspeccionadas por las autoridades fiscales o haya transcurrido el plazo de prescripción de cuatro años. A 30 de junio de 2022, la Sociedad tiene abiertos a inspección los ejercicios 2017 y siguientes del Impuesto sobre Sociedades y los periodos impositivos posteriores al primer trimestre del ejercicio 2018 y los ejercicios siguientes para los demás impuestos que le son de aplicación.

Los administradores consideran que se han practicado adecuadamente las liquidaciones de los mencionados impuestos, por lo que, aún en el caso de que surgieran discrepancias en la interpretación normativa vigente por el tratamiento fiscal otorgado a las operaciones, los eventuales pasivos resultantes, en caso de materializarse, no afectarían de manera significativa a las cuentas anuales adjuntas.

15. Ingresos y gastos

a) Importe neto de la cifra de negocios

Durante los periodos comprendidos entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2022 y 2021, no se han reconocido ingresos relativos a la cifra de negocios.

b) Aprovisionamientos

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2022	30.06.2021
Compras netas y trabajos realizados por otras empresas		
Nacionales	(193.687)	(337.279)
Adquisiciones intracomunitarias	(11.864)	(27.271)
Importaciones	(34.845)	(10.340)
Variación de existencias: aumento / (disminución)	(11.763)	(22.592)
Total Aprovisionamientos	(252.159)	(397.482)

c) Gastos de personal

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2022	30.06.2021
Sueldos, salarios y asimilados	(1.502.630)	(2.081.800)
Indemnizaciones	(59.565)	(50.793)
Otras cargas sociales	(256.783)	(253.367)
Provisiones	62.568	-
Total Gastos de personal	(1.756.410)	(2.385.960)

La partida de sueldos, salarios y asimilados se ha reducido en 580 miles de euros durante los primeros seis meses del ejercicio 2022 con respecto al mismo periodo del ejercicio 2021. La variación se produce, principalmente, al haberse satisfecho en el ejercicio precedente 196 miles de euros en concepto de compensación por pacto de no competencia, y una dotación de 321 miles de euros en concepto provisión de incentivo a largo plazo, así como otras variaciones relativas a estructura de categorías profesionales. Durante los seis primeros meses del año 2022 se ha reconocido un ingreso por reversión de dotaciones de provisiones de incentivos a largo plazo por importe de 63 miles de euros.

d) Otros gastos de explotación

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2022	30.06.2021
Servicios exteriores:		
- Servicios profesionales independientes	(1.705.610)	(831.988)
- Servicios exteriores I+D y patentes	(6.139.393)	(4.132.208)
- Arrendamientos	(82.615)	(75.191)
- Otros servicios	(455.085)	(305.842)
Tributos	(23.191)	(34.944)
Total otros Gastos Explotación	(8.405.894)	(5.380.173)

En el epígrafe de servicios profesionales independientes se incluye lo siguiente:

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2022 la Sociedad ha realizado actividades relativas a servicios profesionales independientes por valor de 1.706 miles de euros, de los cuales 564 miles de euros corresponden a servicios no recurrentes relativos a evaluación, estudio y preparación jurídica relativa a una potencial cotización bursátil en el mercado americano (Nasdaq), y 1.142 miles de euros relativos a actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes (operativa bursátil por 477 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 362 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de administración por 195 miles de euros y al Comité científico y otros por 108 miles de euros).

Durante los primeros seis meses del ejercicio 2021 la Sociedad realizó actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes por valor de 832 miles de euros (operativa bursátil por 296 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 300 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de administración por 140 miles de euros y al Comité científico y otros por 96 miles de euros).

La Sociedad ha realizado actividades relativas a programas científicos en los primeros seis meses del año 2022 y 2021 por importe de 6.139 y 4.132 miles de euros respectivamente. La variación de 2.007 miles de euros es consecuencia de la temporalidad entre la finalización y el inicio de las fases experimentales, así como el reclutamiento de pacientes en los estudios clínicos que no mantienen una linealidad de costes en el tiempo, a la variación en la intensidad de los estudios

clínicos activos y al mayor peso de actividades de investigación clínica y no clínica.

En este epígrafe se recogen 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 correspondiente a las Fase IIs en las diversas indicaciones de interés (estudios realizados en centros hospitalarios, costes de monitorización, análisis farmacocinéticos, fabricación de medicación, o la preparación del diseño de nuevos estudios y documentación regulatoria) de nuestros compuestos en desarrollo clínico, iadademstat (ORY-1001) y vafidemstat (ORY-2001), y en menor medida en actividades de desarrollo de la molécula ORY-3001 y de investigación en otras dianas en proyectos más tempranos, así como en la exploración de indicaciones adicionales de nuestros compuestos en desarrollo clínico.

Durante los primeros seis meses del ejercicio 2022 el epígrafe otros servicios se ha incrementado en 149 miles de euros con respecto al mismo periodo del ejercicio precedente. Las principales variaciones corresponden a mayores costes derivados de la restitución de actividades comerciales de representación y asistencia a congresos a niveles previos a la pandemia de Covid-19 por importe de 103 miles de euros, y a 31 miles de euros como consecuencia del aumento de costes de suministros energéticos.

e) Gastos de investigación y desarrollo

Oryzon ha realizado inversiones en I+D en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2022 por importe de 7.820 miles de euros (6.110 miles de euros en el mismo periodo para 2021), de los cuales 7.190 miles de euros (5.468 miles de euros en el periodo correspondiente a 2021) corresponden a actividades de desarrollo (ver nota 6), y 630 miles de euros a actividades de investigación (642 miles de euros en el periodo correspondiente al mismo periodo de 2021).

Su desglose en miles de euros es el siguiente:

Imputación Directa	30.06.2022			
	Desarrollo	Investigación	Otros	Total
Gastos de personal	837	257	726	1.820
Materiales y servicios profesionales	6.083	286	1.728	8.097
Otros gastos	31	-	530	561
Amortización del inmovilizado	-	-	79	79
Total Imputación Directa	6.951	543	3.063	10.557
Imputación Indirecta	239	87	(326)	-
Total Gastos Explotación	7.190	630	2.737	10.557
Resultados financieros / Impuesto Sociedades (*)	-	-	139	139
Total Gastos Periodo	7.190	630	2.876	10.696
Gastos Capitalizados	7.190	-	-	7.190
Gastos no Capitalizados	-	630	2876	3.506

(*) Excluidos el impuesto sobre beneficio devengado por importe de 2.138 miles de euros, de los cuales 2.087 miles de euros correspondientes a deducciones fiscales monetizadas de Investigación y Desarrollo, reconocidas en el epígrafe Impuestos sobre beneficios de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias. Las diferencias de cambio del periodo están reflejadas por su importe neto.

	30.06.2021			
	Desarrollo	Investigación	Otros	Total
Imputación Directa				
Gastos de personal	938	328	1.121	2.386
Materiales y servicios profesionales	4.288	218	856	5.362
Otros gastos	24	1	391	416
Amortización del inmovilizado	-	-	69	69
Total Imputación Directa	5.250	546	2.437	8.232
Imputación Indirecta	219	96	(315)	-
Total Gastos Explotación	5.468	642	2.122	8.232
Gastos Financieros / Impuesto Sociedades (*)	-	-	193	193
Total Gastos Periodo	5.468	642	2.315	8.425
Gastos Capitalizados	4.904	-	-	4.904
Gastos no Capitalizados	564	642	2.315	3.521

(*) Excluidos el impuesto sobre beneficio devengado por importe de 2.493 miles de euros, de los cuales 2.483 miles de euros correspondientes a deducciones fiscales monetizadas de Investigación y Desarrollo, reconocidas en el epígrafe Impuestos sobre beneficios de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias. Las diferencias de cambio del periodo están reflejadas por su importe neto.

f) Diferencias de cambio

El principal objetivo de la política de riesgos de tipos de cambio se centra en el mantenimiento de los fondos para su inversión en proyectos de desarrollo, sin ánimo de especular.

Las posiciones activas en divisas (USD), se mantienen con el objetivo de atender compromisos futuros de pago, al objeto de compensar, y en su caso, mitigar la evolución de tipos de cambio para obligaciones futuras de pago.

Los análisis de sensibilidad al tipo de cambio realizados sobre saldos acreedores, deudores y efectivo disponible en moneda extranjera a 30 de junio de 2022 indicaron que un aumento del 3% en el tipo de cambio USD/EUR (cuando el euro se fortalece frente al dólar estadounidense) habría tenido un impacto en nuestra cuenta de resultados por valor de 40 miles de euros de pérdida (142 miles de euros de pérdida a 30 de junio de 2021), mientras que una disminución del 3% en el tipo de cambio USD/EUR (cuando el dólar estadounidense se fortalece frente al euro) habría tenido un impacto en nuestra cuenta de resultados por valor de 42 miles de euros de beneficio (151 miles de euros de beneficio a 30 de junio de 2021), no siendo relevantes los análisis de sensibilidad para otras divisas.

Las diferencias de cambio producidas durante los primeros seis meses del ejercicio 2022 han ascendido a 113 miles de euros de beneficio (29 miles de euros de beneficio para el mismo periodo de 2021) principalmente como consecuencia de los cambios de cotización del dólar de EE. UU. sobre saldos bancarios y de proveedores en moneda extranjera

g) Gastos financieros.

El total de gastos financieros de los primeros seis meses del ejercicio 2022 han ascendido a 252 miles de euros, frente a un importe de 222 miles de euros en 2021 produciéndose una variación entre ambos periodos de 30 miles de euros.

La composición del total de gastos financieros a 30 de junio de 2022 de 252 miles de euros (222 miles de euros a 30 de junio de 2021) se corresponden con 178 miles de euros a intereses devengados a valor nominal (134 miles de euros a 30 de junio de 2021), y 74 miles de euros a intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionados (88 miles de euros a 30 de junio de 2021).

16. Provisiones y contingencias

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2022 y 2021 no existen contingencias relevantes.

17. Información sobre el medio ambiente

No se poseen activos significativos incluidos en el inmovilizado material destinado a la minimización del impacto medioambiental y a la protección y mejora del medio ambiente, ni se ha recibido subvenciones ni incurrido en gastos durante el ejercicio cuyo fin sea la protección y mejora del medio ambiente. Asimismo, no se han dotado provisiones para cubrir riesgos y gastos por actuaciones medioambientales, al estimar que no existen contingencias relacionadas con la protección y mejora del medio ambiente.

La normativa medioambiental vigente no afecta de forma relevante a las actividades desarrolladas por la Sociedad, no existiendo por este motivo responsabilidades, gastos, ingresos, subvenciones, activos, provisiones ni contingencias de naturaleza medioambiental relevantes que pudieran ser significativos en relación con el patrimonio, la situación financiera y los resultados de la misma. En consecuencia, no se incluyen desgloses específicos en la presente memoria de las cuentas anuales respecto a información de aspectos medioambientales.

La sensibilización medioambiental es un aspecto en auge a nivel nacional e internacional y ha puesto de manifiesto un riesgo potencial creciente para las empresas. El entorno medioambiental en que se encuentran comprendidas las actividades operativas de la Sociedad. Dado el actual modelo de negocio - centrado en el desarrollo de nuevos fármacos - en el que no se incluyen actividades de producción no se presentan riesgos relevantes relativos a actividades relacionadas con el medio ambiente.

18. Transacciones con pagos basados en instrumentos de patrimonio

La Junta General de Accionistas de ORYZON GENOMICS, S.A., acordó en su reunión anual, celebrada el 2 de septiembre de 2020, la implantación de un Plan de Incentivo a Largo Plazo, dirigido a determinados directivos y personal clave de la Compañía, designados por el Consejo de Administración de ORYZON, entre los que se encuentra incluido el Presidente Ejecutivo.

El Plan tiene como objetivo principal el reconocimiento de la aportación de los beneficiarios a la Compañía y a su vez, la alineación de sus intereses y objetivos con los de los propios accionistas de ORYZON. A tal efecto, los beneficiarios del Plan podrán obtener un incentivo en metálico, vinculado al valor de las acciones de la Compañía, en función del cumplimiento de los objetivos establecidos, o ante la consecución de un hito estratégico durante la vigencia del Plan.

La participación en el Plan se articulará mediante la concesión de meras expectativas de derecho, vinculadas al valor de cotización de la acción de ORYZON en cada momento.

El Plan tiene un periodo de duración de tres (3) años, durante los cuales se medirán los objetivos establecidos al efecto, así como la evolución del valor de cotización de la Acción de la Compañía, de acuerdo con el siguiente calendario:

Fecha de Inicio: 1 de enero de 2020

Fecha de Finalización: 31 de diciembre de 2022

El Incentivo que, en su caso, pudiese corresponder se abonará dentro de los tres meses siguientes a la Fecha de Finalización, esto es entre enero y marzo de 2023, salvo excepciones de diferimiento o liquidación anticipada.

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 existen derechos devengados pendientes de ejecución correspondientes al plan de incentivo a largo plazo por un importe de 261 y 285 miles de euros, respectivamente. Dicha provisión corresponde a la mejor estimación a la fecha de cierre del cumplimiento de cada uno de los objetivos del plan, teniendo en consideración el periodo de servicio.

La Fundación Genoma España concedió en el año 2012 un préstamo como consecuencia del otorgamiento de una línea de crédito de segundas rondas de inversión. El importe pendiente de amortización de dicho préstamo asciende a 30 de junio de 2022 a 131.250 euros.

Dicho crédito tiene una opción de ejecución sobre acciones propias, en el caso de que acaeciese alguna causa de resolución anticipada contemplada en el correspondiente contrato y se requiriese la devolución del préstamo y esta no se produjese en tiempo y forma. Las acciones que podrían llegar a verse comprometidas por el saldo del préstamo pendiente de amortización a 30 de junio de 2022 podrían ascender a 86.349 acciones.

19. Subvenciones, donaciones y legados

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

Entidad otorgante	Origen	30.06.2022				
		Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES DE CAPITAL</i>						
CIDEM	Adm. autonómica	598.133	-	-	-	598.133
CIDEM	Adm. autonómica	116.299	-	-	-	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	1.602.457	-	-	-	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	472.892	-	-	-	472.892
Comisión Europea	Unión Europea	278.616	-	-	-	278.616
Comisión Europea	Unión Europea	58.874	-	-	-	58.874
Comisión Europea	Unión Europea	205.026	-	-	-	205.026
Comisión Europea	Unión Europea	87.429	-	-	-	87.429
Comisión Europea	Unión Europea	321.583	-	-	-	321.583
Comisión Europea	Unión Europea	220.495	-	-	-	220.495
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	17.945	-	-	-	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	10.200	-	-	-	10.200
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	82.384	-	-	-	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	54.186	-	-	-	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	315.415	-	-	-	315.415
Total Subvenciones de Capital		4.441.934	-	-	-	4.441.934

		30.06.2022				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a Resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES PRÉSTAMOS BLANDOS Y TIPO 0</i>						
Ministerio de Ciencia e Innovación - Polyfarma 2011	Adm. estatal	26.864	-	-	-	26.864
Ministerio de Economía y competitividad- Polyfarma 2012	Adm. estatal	34.096	-	-	-	34.096
Ministerio de Economía y competitividad - Polyfarma 2013	Adm. estatal	9.508	-	-	-	9.508
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2012	Adm. estatal	13.585	-	-	-	13.585
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2013	Adm. estatal	10.461	-	-	-	10.461
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2012	Adm. estatal	20.643	-	-	-	20.643
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2013	Adm. estatal	71.942	-	-	-	71.942
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2014	Adm. estatal	24.493	-	-	-	24.493
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2015	Adm. estatal	59.930	-	-	-	59.930
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2016	Adm. estatal	54.637	-	-	-	54.637
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2017	Adm. estatal	47.812	-	-	-	47.812
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2016	Adm. estatal	66.629	-	-	-	66.629
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2017	Adm. estatal	81.372	-	-	-	81.372
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2018	Adm. estatal	44.541	-	-	-	44.541
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2018	Adm. estatal	44.110	-	-	-	44.110
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2019	Adm. estatal	45.836	-	-	-	45.836
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2020	Adm. estatal	21.183	-	-	-	21.183
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	5.591	-	-	-	5.591
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	28.410	-	-	-	28.410
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	-	33.254	-	(8.314)	24.941
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI-Edotem 2019)		63.610	-	-	-	63.610
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI Edotem 2020)		219.212	172.545	-	(43.135)	348.622
Total Subvenciones Préstamos Blandos y Tipo 0		994.465	205.799	-	(51.449)	1.148.816
TOTAL SUBVENCIONES		5.436.399	205.799	-	(51.449)	5.590.749

A 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 no se han considerado subvenciones de tipo de interés vinculadas a los préstamos bancarios

		31.12.2021				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES DE CAPITAL</i>						
CIDEM	Adm. autonómica	598.133	-	-	-	598.133
CIDEM	Adm. autonómica	116.299	-	-	-	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	1.602.457	-	-	-	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	472.892	-	-	-	472.892
Comisión Europea	Unión Europea	278.616	-	-	-	278.616
Comisión Europea	Unión Europea	58.874	-	-	-	58.874
Comisión Europea	Unión Europea	205.026	-	-	-	205.026
Comisión Europea	Unión Europea	87.429	-	-	-	87.429
Comisión Europea	Unión Europea	321.583	-	-	-	321.583
Comisión Europea	Unión Europea	220.495	-	-	-	220.495
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	17.945	-	-	-	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	10.200	-	-	-	10.200
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	82.384	-	-	-	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	54.186	-	-	-	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	315.415	-	-	-	315.415
Total Subvenciones de Capital		4.441.934	-	-	-	4.441.934

		31.12.2021				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a Resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES PRÉSTAMOS BLANDOS Y TIPO 0</i>						
Ministerio de Ciencia e Innovación - Polyfarma 2011	Adm. estatal	26.864	-	-	-	26.864
Ministerio de Economía y competitividad- Polyfarma 2012	Adm. estatal	34.096	-	-	-	34.096
Ministerio de Economía y competitividad - Polyfarma 2013	Adm. estatal	9.508	-	-	-	9.508
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2012	Adm. estatal	13.585	-	-	-	13.585
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2013	Adm. estatal	10.461	-	-	-	10.461
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2012	Adm. estatal	20.643	-	-	-	20.643
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2013	Adm. estatal	71.942	-	-	-	71.942
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2014	Adm. estatal	24.493	-	-	-	24.493
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2015	Adm. estatal	59.930	-	-	-	59.930
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2016	Adm. estatal	54.637	-	-	-	54.637
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2017	Adm. estatal	47.812	-	-	-	47.812
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2016	Adm. estatal	66.629	-	-	-	66.629
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2017	Adm. estatal	81.372	-	-	-	81.372
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2018	Adm. estatal	44.541	-	-	-	44.541
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2018	Adm. estatal	44.110	-	-	-	44.110
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2019	Adm. estatal	45.836	-	-	-	45.836
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2020	Adm. estatal	21.183	-	-	-	21.183
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	5.591	-	-	-	5.591
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	-	37.880	-	(9.470)	28.410
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI-Edotem 2019)		63.610	-	-	-	63.610
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI Edotem 2020)		219.212	-	-	-	219.212
Total Subvenciones Préstamos Blandos y Tipo 0		966.055	37.880	-	(9.470)	994.465
TOTAL SUBVENCIONES		5.407.989	37.880	-	(9.470)	5.436.399

A continuación, se presentan los saldos correspondientes a subvenciones, donaciones y legados a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021, relacionadas con el valor de los activos intangibles correspondientes a los proyectos de desarrollo reconocidos en balance:

Subvenciones reconocidas en balance por proyecto de desarrollo a 30 de junio de 2022

PROYECTO (Importes en miles de euros)	CAPITAL	PTMOS. TIPO 0 Y BLANDOS	TOTAL (SUBV.)
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	135.174	135.174
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	3.588.689	821.099	4.409.788
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	853.244	192.542	1.045.785
TOTAL	4.441.933	1.148.815	5.590.748

Subvenciones reconocidas en balance por proyecto de desarrollo a 31 de diciembre de 2021

PROYECTO (Importes en miles de euros)	CAPITAL	PTMOS. TIPO 0 Y BLANDOS	TOTAL (SUBV.)
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	135.174	135.174
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	3.588.689	666.750	4.255.439
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	853.244	192.542	1.045.786
TOTAL	4.441.933	994.466	5.436.399

Las subvenciones de explotación concedidas durante los primeros seis meses del ejercicio 2022 y 2021 atendiendo a las características indicadas en las tablas siguientes y que se han imputado directamente en la cuenta de resultados han sido de 3.362 y 8.037 euros, respectivamente.

El detalle de las características esenciales de las subvenciones, donaciones y legados recibidos es el siguiente:

30.06.2022		
Entidad otorgante	Importe concedido	Finalidad
ASEBIO JTEC BioEurope	942	Asistencia a Ferias y Congresos
IPA4SME	2.420	Fomento de solicitud de patentes europeas
TOTAL	3.362	

30.06.2021		
Entidad otorgante	Importe concedido	Finalidad
Oficina española de patentes y marcas	8.037	Fomento de solicitud de patentes
TOTAL	8.037	

20. Hechos posteriores

Financiación mediante bonos convertibles

El 4 de julio de 2022 se ha procedido a la suscripción de un contrato de financiación que permite la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones por un importe total de hasta 20 millones de euros. El programa de financiación consta de 4 tramos, un tramo inicial de 8 millones de euros y tres tramos posteriores de carácter opcional de 4 millones de euros que podrán ser ejecutados a discreción de Oryzon, sujeto a las condiciones habituales de mercado.

Las obligaciones convertibles tendrán un vencimiento de 24 meses, no devengarán intereses y no llevan asociado ningún warrant.

El 14 de julio de 2022 se ha procedido a la suscripción de 20 bonos convertibles, de 100.000 euros de valor nominal cada uno de ellos, en nuevas acciones por un importe total de 2 millones de euros.

El 18 de julio de 2022 la Sociedad ha ejecutado el aumento de capital en la suma de 45.079,55 euros y una prima de emisión total de 1.954.919,32 euros, mediante la conversión de 20 bonos convertibles y puesta en circulación de 901.591 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

A la fecha de la formulación de los presentes estados financieros intermedios, las 901.591 nuevas acciones han sido íntegramente suscritas y desembolsadas, así como la prima de emisión íntegramente satisfecha, mediante la amortización de las 20 obligaciones convertibles. Tras dicha operación, el capital social de la Sociedad asciende a 2.698.224,10 euros y se encuentra representado por 53.964.482 acciones de 0,05 euros de valor nominal cada una de ellas, totalmente suscritas y desembolsadas. Todas las acciones son de la misma clase.

21. Operaciones con partes vinculadas

La política de precios seguida en la totalidad de transacciones realizadas con partes vinculadas durante el periodo cerrado a 30 de junio de 2022 y el ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2021 obedece a la aplicación del valor normal de mercado.

La Sociedad, a 30 de junio de 2022 mantiene saldos con partes vinculadas por importe de 2.208 euros. A 31 de diciembre de 2021 se mantenían saldos con partes vinculadas por importe de 2.208 euros.

Las retribuciones devengadas durante los primeros seis meses del ejercicio 2022 y 2021 por la Alta Dirección de Oryzon Genomics, S.A., que a su vez son miembros del Consejo de Administración, clasificadas por conceptos, han sido las siguientes:

	30.06.2022	30.06.2021
Sueldos (incluidas provisiones por ILP)	201.343	555.769
Remuneración por permanencia y asistencia al consejo de administración	24.250	19.283
Total	225.593	575.052

A 30 de junio de 2022 y 2021 se han devengado retribuciones por los miembros del Consejo de Administración que no forman parte de la Alta Dirección, por su asistencia al consejo por importe de 170.800 y 120.867 euros respectivamente.

A 30 de junio de 2022 se han devengado 15.300 euros por parte de un miembro del consejo de administración que no forman parte de la Alta dirección en concepto de servicios de consultoría científica.

Hasta el 31 de enero de 2021 la Alta Dirección estaba formada por la Dirección General y la Dirección Científica, a partir del 1 de febrero de 2021, la Alta dirección está formada por la Dirección General.

No existen anticipos o créditos concedidos al conjunto de miembros del órgano de administración ni de la alta 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.

Con el objeto de facilitar la suscripción, desembolso y ejecución de la ampliación de capital ante inversores estadounidenses formalizada el 4 de abril de 2017, dos accionistas miembros del Consejo de Administración otorgaron un préstamo de acciones de la Sociedad, como mecanismo instrumental para la ejecución de una venta en bloque sobre inversores estadounidenses que suscribieron de forma irrevocable acciones en el marco de la ampliación de capital.

En el marco del acuerdo de préstamo de acciones, la Sociedad otorgó una indemnidad a favor de los accionistas que adoptaron la condición de prestamistas para facilitar la ejecución de la operación, al efecto de responder de cuantos costes tributarios o de otra índole, obligaciones, reclamaciones, contingencias u otros, sin excepción que se pudiesen derivar del otorgamiento del préstamo sobre las acciones de la titularidad de los accionistas prestamistas, con un límite máximo de 1.230 miles de euros, por un periodo máximo de hasta el 25 de julio de 2022.

El acuerdo de indemnidad incorpora un compromiso de devolución íntegra a la Sociedad por parte de los accionistas prestamistas, de cualquier cantidad que hubiesen recibido de la Sociedad, salvo las cantidades recibidas por perjuicios por gastos de asesoramiento legal, sanciones, recargos y/o intereses, en el supuesto de que los accionistas prestamistas, vendieran posteriormente las nuevas acciones recibidas en devolución del Préstamo, por haber tributado ya por la ganancia.

La Sociedad tiene contratada una póliza de responsabilidad civil de Directores y Administradores, de forma general y sin individualización por asegurado. El importe de la prima devengada correspondiente los primeros seis meses del ejercicio 2022 asciende a una cuantía de 24.400 euros (17.865 euros en los primeros seis meses del ejercicio 2021).

De conformidad con lo establecido en el artículo 229 de la Ley de Sociedades de Capital, se indica que los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad y las personas vinculadas a los mismos a que se refiere el artículo 231 no han comunicado situaciones de conflicto, directo o indirecto, que pudieran tener con el interés de la Sociedad, o en su caso, no han participado en la toma de decisiones en la que pudiese producirse situación de conflicto de interés. Asimismo, se detallan a continuación las participaciones que poseen los administradores en el capital de sociedades con el mismo, análogo o complementario género de actividad al que constituye el objeto social de la Sociedad, así como los cargos o funciones u otras actividades que ejercen por cuenta propia o ajena en sociedades no pertenecientes al grupo con dichas características:

Administrador	Sociedad	% Participación directa	% Participación indirecta	Cargo
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	Palobiofarma, S.L.	0,25%		Socio
	Mendelion Lifescience SL	33,088%		Socio
	Viracta Therapeutics Inc	0,013%		
Dña.Tamara Maes	Palobiofarma, S.L.	0,25%		Socio
	Mendelion Lifescience SL	45,316%		Vocal
	Bavarian Nordic A/S	0,0009%		
D. Jose M ^a Echarri (*)	Palobiofarma, S.L.	-	1,25%	Vocal
	Althys Health, S.L.	0,05%	0,10%	Vocal
	Ability Pharmaceuticals, S.L.	-	0,96%	
	Laboratorios Ojer Pharma	-	0,26%	

(*) No se muestran las inversiones realizadas por vehículos gestionados por Inveready Asset Management SGEIC, S.A. en los vehículos Inveready Civilón S.C.R. S.A., Inveready Innvierte Biotech II S.C.R. S.A., Inveready Biotech III S.C.R. S.A. y Inveready Biotech III Parallel S.C.R. S.A. u otros vehículos que puedan tener una vertiente similar a la de Oryzon, y cuya participación indirecta por parte de Josep Maria es inferior en todos los casos al 0,05%, por lo que en ningún caso hay control y que por parte de Josep Maria no es consejero en ninguna de las participadas que no se detallan en el cuadro anterior relacionadas con Oryzon.

22. Otra información

El número medio de personas empleadas en el curso de los periodos distribuido por categorías, así como el detalle por sexos del personal al cierre de los mismos, son los siguientes:

30.06.2022				
Categoría profesional	Nº medio de empleados	Personal al 30.06.2022		Discapacidad > 33%
		Hombres	Mujeres	
Consejeros	1,0	1,0	-	-
Directores de área	5,0	3,0	2,0	-
Investigadores	17,2	7,1	10,1	-
Técnicos de laboratorio	11,5	3,7	7,8	-
Staff	8,3	3,0	5,3	-
Total	43,0	17,8	25,2	-

30.06.2021				
Categoría profesional	Nº medio de empleados	Personal al 30.06.2021		Discapacidad > 33%
		Hombres	Mujeres	
Consejeros	1,2	1,0	0,2	-
Directores de área	5,8	3,8	2,0	-
Investigadores	16,74	8,0	8,7	-
Técnicos de laboratorio	12,34	3,1	9,2	-
Staff	8,0	3,0	5,0	-
Total	44,0	18,9	25,1	-

Durante el periodo de seis meses finalizado el 30 de junio de 2022 y 2021, los importes recibidos por el auditor de la sociedad, Deloitte, S.L., o por cualquier empresa perteneciente a la misma red de acuerdo con la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas, han sido los siguientes:

	Miles de Euros	
	Honorarios correspondientes a Deloitte, S.L. o Empresa de la misma Red	
	30 de junio de 2022	30 de junio de 2021
Servicios de auditoría	26	92
Servicios distintos de la auditoría:		
Otros servicios de verificación	5	5
Otros servicios	-	-
Total servicios profesionales	31	97

Dentro de “Servicios de auditoría”, se incluyen los honorarios correspondientes a la auditoría de estados financieros intermedios por importe de 26 miles de euros en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 (26 miles de euros en 2021). Asimismo, en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021, este importe también contenía honorarios relativos a otras auditorías o revisiones no estatutarias por importe de 66 miles de euros.

23. Implicaciones del brote de COVID-19

La situación de pandemia por COVID-19 no ha tenido un impacto directo significativo en los estados financieros intermedios correspondientes a los primeros seis meses del ejercicio 2022, y las incertidumbres y posibles implicaciones se redujeron en comparación con el ejercicio precedente.

FORMULACIÓN DE LOS ESTADOS FINANCIEROS INTERMEDIOS
POR EL ÓRGANO DE ADMINISTRACIÓN

Los administradores de ORYZON GENOMICS, S.A. en sesión de Consejo de Administración celebrada telemática, han formulado los estados financieros intermedios (balance de situación, cuenta de pérdidas y ganancias, estado de cambios en el patrimonio neto, estado de flujos de efectivo y notas explicativas) de la Sociedad correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2022 que se extiende en las páginas número 1 a 65.

Madrid, 21 de Julio de 2022

Don Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente

Doña Tamara Maes
Consejera

Don Josep Maria Echarri Torres
Consejero

Doña Isabel Aguilera Navarro
Consejera

Don Antonio Fornieles Melero
Consejero

Don Ramon Adell Ramon
Consejero

D. Manuel Oscar López Figueroa
Consejero

Informe de Gestión

ORYZON GENOMICS, S.A.
INFORME DE GESTION DEL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE
EL 1 DE ENERO Y EL 30 DE JUNIO DE 2022

Evolución de los negocios

La Sociedad tiene como objeto social principal las actividades descritas a continuación:

- 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 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.
- c) 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.
- d) 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.

No obstante lo anterior, la actividad de la Sociedad ha estado centrada en los últimos años en el estudio, investigación, desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos epigenéticos 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 compañía se centra en el área de la epigenética en diversas indicaciones con especial énfasis en oncología y en enfermedades del sistema nervioso. La compañía 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).

La Sociedad cuenta actualmente con dos compuestos en ensayos clínicos de Fase II: vafidemstat, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso, y iadademstat, para oncología.

Durante el primer semestre de 2022 la Sociedad ha seguido avanzando en el estudio clínico de Fase IIb de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) (Estudio PORTICO).

PORTICO es un estudio de Fase IIb, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con vafidemstat en pacientes con TLP con agitación/agresividad. En un principio está previsto incluir 156 pacientes, 78 en cada brazo del ensayo, y el ensayo contempla un análisis intermedio para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar la eficacia. En este estudio se emplean escalas validadas para medir la evolución del nivel de agresividad y la propia evolución de la enfermedad. Tras las diversas aprobaciones de la FDA y de las otras agencias nacionales el ensayo está activo y reclutando pacientes en España, Alemania, Bulgaria, Serbia y EE.UU.

Asimismo, tras recibir durante el mes de julio de 2021 la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para llevar a cabo EVOLUTION, un estudio de Fase IIb, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat para tratar los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia, la Sociedad anunció la inclusión del primer paciente en este ensayo clínico en Noviembre de 2021. El ensayo está activo y reclutando pacientes.

Durante 2022 la compañía ha seguido avanzando en su aproximación para evaluar vafidemstat en el campo de la “medicina de precisión”, iniciado en 2020 a la luz de publicaciones recientes que muestran que subpoblaciones de pacientes con enfermedades del SNC como esquizofrenia o trastorno del espectro autista que portan mutaciones específicas causantes de estas enfermedades así como pacientes con ciertas enfermedades monogénicas como el síndrome de Kabuki pueden ser objeto de una terapia dirigida (“medicina de precisión”) con inhibidores de LSD1.

Durante el primer semestre de 2022 la Sociedad ha seguido avanzando en sus colaboraciones en medicina de precisión con INGEMM, el Centro Seaver en el Hospital Mount Sinai y la Universidad de Columbia para evaluar vafidemstat como un potencial tratamiento para pacientes con síndrome de Phelan McDermid (PMS) y para pacientes con trastornos psiquiátricos asociados a SETD1A.

La literatura científica ha demostrado también que la inhibición de LSD1 puede compensar los efectos de una serie de fallos genéticos que se producen en el Síndrome de Kabuki (SK) y en otros trastornos del SNC. En este sentido, durante el primer semestre de 2022 Oryzon ha estado completando el diseño del protocolo de un nuevo ensayo clínico con vafidemstat en SK conjuntamente con investigadores del Kennedy Krieger Institute en EEUU, líderes de opinión, expertos regulatorios en enfermedades raras y otros expertos. Este ensayo de Fase I/II, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para explorar la seguridad y la eficacia de vafidemstat para mejorar diversas deficiencias descritas

en pacientes con SK. El ensayo se realizará en niños mayores de 12 años y en adultos jóvenes. La Sociedad espera iniciar este ensayo clínico en 2022 en varios hospitales y centros de Estados Unidos y, posiblemente, en Europa.

Asimismo, la compañía anunció en el mes de septiembre de 2021 que ha recibido una ayuda de un millón de dólares para apoyar este nuevo ensayo clínico HOPE. La ayuda ha sido concedida por una familia de un paciente cuyos otros esfuerzos filantrópicos incluyen la fundación de la clínica Roya Kabuki en el Hospital Infantil de Boston y la participación en la junta de la Kabuki Syndrome Foundation (KSF).

Además, la Sociedad anunció en mayo de 2022 el inicio de una colaboración preclínica sobre el síndrome de Kabuki con investigadores del Instituto Kennedy Krieger y la Universidad Johns Hopkins, colaboración que será dirigida por la Dra. Jacqueline Harris y el Dr. Hans Bjornsson. El objetivo de esta colaboración es explorar los efectos moleculares de la inhibición de LSD1 con vafidemstat en muestras de pacientes con SK.

Otros Estudios de Fase II: Para colaborar en la lucha mundial contra la pandemia de Covid-19 y dentro del compromiso de Oryzon en materia de responsabilidad social corporativa, Oryzon lanzó un ensayo clínico de vafidemstat de Fase II, llamado ESCAPE, en pacientes graves con Covid-19 para prevenir el Síndrome Agudo de Distrés Respiratorio (SDRA), que fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) a través de un procedimiento acelerado. Se reclutaron 60 pacientes en este estudio.

En el mes de julio de 2021 Oryzon presentó datos preliminares de ESCAPE en el 31º Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, ECCMID-2021, en una comunicación en formato póster electrónico titulada “ESCAPE trial: Preliminary data on the effect of vafidemstat treatment in the CoVID-19 induced immune response in hospitalized patients”. Los datos presentados mostraban que vafidemstat fue seguro y bien tolerado en pacientes graves de CoVID-19, con solo 13 eventos adversos (EA) en 11 sujetos durante el estudio, ninguno de ellos grave. De ellos, se registraron 9 EA en el brazo de vafidemstat + tratamiento de base (SoC), todos leves y se consideraron no relacionados con el tratamiento. Respecto al control de la enfermedad, 24 pacientes (77,4%) en el grupo SoC requirieron ventilación mecánica comparado con 19 (65,5%) en el grupo tratado con vafidemstat + SoC. Un total de 6 pacientes requirieron medicación de rescate (Tocilizumab): 4 pacientes (67%) en el grupo SoC y 2 (33%) tratados con vafidemstat + SoC. Un paciente tratado con SoC falleció por morbilidad por CoVID-19 y ninguno en el grupo tratado con vafidemstat.

Los datos presentados confirman asimismo los efectos antiinflamatorios de vafidemstat en pacientes graves de CoVID-19. Vafidemstat produjo efectos significativos sobre la respuesta inmune inducida

por la infección por CoVID-19, tanto en términos de poblaciones de células inmunes circulantes como de mediadores inflamatorios, incluidas citocinas y quimiocinas. En particular, se observó una clara tendencia a la disminución de los niveles plasmáticos de la mayoría de las citocinas evaluadas después de 5 días de tratamiento con vafidemstat en comparación con el efecto inmunosupresor observado en el brazo de solo SoC, alcanzándose una clara significación estadística ($p < 0,05$) para IL-12p70, IL-17A e IFN γ . Con respecto a las quimiocinas, el tratamiento con vafidemstat produjo una tendencia hacia la elevación de RANTES, que juega un papel importante en la protección de los pacientes con CoVID-19 contra el desarrollo de enfermedad grave. También se observaron cambios en varias poblaciones relevantes de células inmunes circulantes (especialmente los linfocitos-T CD4+), revelando que vafidemstat en combinación con el tratamiento con SoC podría ayudar a controlar la activación de las células T al reducir significativamente el % de células efectoras terminales, células efectoras de memoria y células T-reguladoras, que se encuentran muy elevadas en pacientes con neumonía grave por CoVID-19. Las diferencias entre los grupos de tratamiento en la respuesta clínica, incluidos los días de hospitalización o los parámetros respiratorios, se analizarán más adelante una vez que la base de datos esté cerrada.

A lo largo del primer semestre de 2022, la compañía ha continuado la ejecución del ensayo clínico de Fase IIa (estudio ALICE) con iadademstat en leucemia mieloide aguda (LMA), estudio que ha reclutado los 36 pacientes previstos.

ALICE es un ensayo de Fase IIa que evalúa la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con azacitidina en pacientes de LMA ancianos no elegibles para la quimioterapia convencional. En Junio de 2022 Oryzon presentó nuevos datos de eficacia del estudio ALICE en el marco del congreso EHA-2022. La combinación de iadademstat con azacitidina ha mostrado un buen perfil de seguridad. La evidencia de eficacia clínica continúa siendo sólida y consistente con los datos reportados previamente, con una tasa de respuestas objetivas (ORR) del 81% (en 22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). Con tasas de respuesta históricas del 28% en esta población cuando se trata solamente con azacitidina, estos resultados sugieren una fuerte sinergia entre iadademstat y azacitidina cuando se usan en combinación. Las respuestas observadas son rápidas, con un 91% de pacientes en respuesta al final del ciclo 2. La duración de las respuestas observadas es prolongada, con un 64% de CR/CRi con duraciones de más de 6 meses. Tres pacientes permanecieron en el estudio durante más de 1 año, 2 pacientes durante más de 2 años, y 1 paciente durante más de 3 años. Seis pacientes seguían aún activos en el estudio. La dosis de iadademstat recomendada para futuros estudios en combinación con azacitidina se ha definido como 90 ug/m²/d, dosis que produjo una exposición más alta y una unión a la diana LSD1 más alta y consistente que la dosis de 60 ug/m²/d. Datos preliminares sugieren que existe una correlación directa entre la calidad de la respuesta clínica y la exposición/unión a la diana de iadademstat. La dosis de 90 ug/m²/d alcanzó de forma más consistente la exposición y unión

a la diana observados en los pacientes con CR/CRi en comparación con la dosis más baja, sin aumentar la gravedad de las reacciones adversas (RA).

Durante el primer semestre de 2022 la compañía ha seguido avanzando en el diseño de nuevos estudios clínicos de iadademstat tanto en LMA como en CPCP. En el ámbito de la LMA, la Sociedad anunció en marzo de 2022 la aprobación por la FDA del IND para FRIDA, un estudio multicéntrico en abierto de Fase Ib para investigar la eficacia y seguridad de iadademstat en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas previas de tratamiento. FRIDA se llevará a cabo en 10-15 centros de Estados Unidos. El estudio reclutará hasta aproximadamente 45 pacientes y la Sociedad espera iniciar el reclutamiento próximamente.

En junio de 2022 la Sociedad anunció la obtención de una subvención pública no retornable de 1,87 millones de euros, otorgada al proyecto de Oryzon titulado “Desarrollo de nuevos tratamientos contra la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) utilizando iadademstat, un fármaco epigenético”, con una duración de 30 meses (Enero 2022- Junio 2024). El objetivo global de este proyecto es complementar los costes de ejecución del estudio clínico FRIDA, así como disponer de los procesos de formulación y fabricación para la producción industrial y suministro mundial de iadademstat.

La compañía cree que también existe un potencial significativo para iadademstat en cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) y está considerando combinaciones con fármacos asociados que tienen un impacto hematológico menos pronunciado que las quimioterapias basadas en platino. Uno de los fármacos candidatos son los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI). La Sociedad ha anunciado su intención de ejecutar un nuevo ensayo clínico. STELLAR, que será un ensayo de Fase Ib/II, que tendrá un diseño aleatorizado en abierto con dos brazos, para evaluar la combinación de iadademstat con un ICI en pacientes con ED-CPCP en primera línea.

En junio de 2022 la compañía recibió la designación de medicamento huérfano para iadademstat de la FDA para el tratamiento de pacientes con CPCP.

La compañía ha seguido avanzando asimismo en la evaluación de oportunidades comercialmente significativas adicionales para iadademstat. En concreto, la Sociedad está preparando y planea iniciar en 2022 un estudio de Fase II colaborativo con una institución importante de los EE.UU para estudiar la terapia de combinación de iadademstat con diferentes agentes en pacientes con CPCP refractario al platino y cánceres neuroendocrinos extrapulmonares.

Finalmente, otros inhibidores de LSD1 han sido desarrollados por otras compañías en el campo del cáncer. La Sociedad ha realizado una comparación de las características de los diferentes compuestos

y en Noviembre de 2021 anunció la publicación de este estudio comparativo a través de un artículo científico en la revista científica internacional, ACS Pharmacology & Translational Science que respalda a iadademstat como el mejor en su clase en Oncología.

Finalmente, durante el primer semestre de 2022 la compañía ha continuado una serie de estudios preclínicos para ampliar la caracterización del potencial de ORY-3001 en diferentes indicaciones, incluyendo en la respuesta inflamatoria, y también ha trabajado en aspectos relacionados con la caracterización química de este compuesto para su potencial uso en formulaciones no sólidas.

Situación de la Sociedad

La Sociedad ha atendido puntualmente a su vencimiento todas las obligaciones contraídas durante el ejercicio. Mantiene saldos de efectivo y otros activos líquidos equivalentes en una cifra suficiente para atender a su vencimiento las obligaciones a corto plazo reconocidas en los Estados Financieros Intermedios de fecha 30 de junio de 2022. La estructura patrimonial y fondos propios se consideran adecuados a 30 de junio de 2022.

Evolución previsible de la Sociedad

La Sociedad continuará su actividad de desarrollo en el campo de la biomedicina, previéndose el desarrollo de sus principales proyectos en fases clínicas con respecto a iadademstat y vafidemstat, así como el avance en otros programas científicos más tempranos.

Actividades de investigación y desarrollo

La empresa está desarrollando actividades en materia de desarrollo centralizadas en las siguientes líneas, en concreto:

- a) Centradas en el desarrollo de fármacos experimentales epigenéticos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.
- b) Centradas en el desarrollo de fármacos experimentales epigenéticos para el tratamiento de enfermedades oncológicas.
- c) La compañía explorará el uso de fármacos experimentales epigenéticos para el tratamiento de otras enfermedades.

Riesgos

La Sociedad durante los primeros seis meses del ejercicio 2022, ha continuado de forma activa con su programa preventivo de cumplimiento penal para la protección de la responsabilidad de las personas jurídicas. Así mismo el programa preventivo está dotado de recursos financieros, materiales y personales para dar suficiente cobertura a las actividades preventivas. La figura del oficial de

cumplimiento o Compliance Officer, dota de recursos de coordinación y seguimiento para garantizar de forma permanente la continuidad a las actividades preventivas establecidas.

Partiendo de un análisis e identificación de factores internos y externos, se dispone de una matriz de riesgos clasificados en función de su nivel de probabilidades y potenciales impactos. La distribución de los riesgos se clasifica en diversos grupos, como son riesgos estratégicos, financieros, legales o de cumplimiento, derivados de la operativa y el negocio, y riesgos tecnológicos.

Para mitigar los riesgos corporativos identificados se dispone de un sistema informático de seguimiento de control interno, con diversos controles, aplicados con distintas periodicidades, mensual, trimestral, semestral y anual.

Riesgos operativos

Este tipo de riesgos están estrechamente relacionados con la actividad y el sector en el que opera la sociedad, su manifestación podría poner de manifiesto una reducción de la actividad o la generación de pérdidas. A continuación, se enumeran una relación no limitativa, de aquellos riesgos operativos que aparentemente son más relevantes actualmente, y que se consideran específicos de la sociedad:

- *Regulatorio:*

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.

- *Dependencia:*

Los ensayos clínicos se sustentan en terceros que 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 dependencia de terceros.

- *Competencia:*

La entrada de nuevos competidores en el sector en el que se encuentra la sociedad puede afectar a la estrategia de crecimiento prevista, lo que exige una adecuada y exhaustiva vigilancia tecnológica, científica y de negocio.

- *Propiedad industrial:*

En 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 frecuente en el paisaje del sector. La sociedad no puede garantizar que las 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.

- *Personal clave:*

La sociedad tiene un tamaño reducido y una alta complejidad que podría situarse al nivel de grandes multinacionales. La sociedad requiere de profesionales de alta capacitación que puedan gestionar al mismo tiempo una gran variedad de materias con un alto grado de eficiencia y efectividad, así como de alta especialización técnica que se encuentra también limitada en el mercado de trabajo. La sociedad se enfrenta a una intensa competencia con otras compañías, instituciones académicas, entidades gubernamentales y otras organizaciones, por lo que podría no ser capaz de atraer y retener a 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.

- *Licencias:*

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en la concesión de acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta hasta Fase IIb, pudiendo optar a acuerdos de licencia en cualquiera de sus fases previas, (preclínica, Fase I, Fase IIa y Fase IIb) todo sin perjuicio de que, en caso de existir financiación disponible, la Sociedad pudiese llegar a desarrollar productos hasta Fase III o llegar a mercado en alguna indicación que requiriese un reducido volumen de reclutamiento de pacientes. La Sociedad, a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 no ha suscrito acuerdos de licencia y tiene dos (2) compuestos en fase clínica: (i) IADADEMSTAT (ORY-1001), el compuesto más avanzado en oncología, en estudios de Fase II en leucemia aguda y SCLC; y (ii) VAFIDEMSTAT (ORY-2001), compuesto para enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, en Fase II. Asimismo, tiene un tercer compuesto en fase de desarrollo preclínico, ORY-3001, para el tratamiento de enfermedades no-oncológicas.

En los periodos de desarrollo de productos en los que no se perciben ingresos de licencia, la Sociedad presenta resultados negativos. La no suscripción de acuerdos de licencia podría mantener la situación de pérdidas y llegar a comprometer, en un futuro, la situación patrimonial y financiera de la Sociedad.

Riesgos Financieros

La gestión de los riesgos financieros tiene establecidos los mecanismos necesarios para controlar la exposición a las variaciones en los tipos de interés y tipos de cambio, así como a los riesgos de crédito y liquidez. A continuación, se indican los principales riesgos financieros que afectan a la Sociedad:

a) Riesgo de crédito

Con carácter general se mantiene la tesorería y activos líquidos equivalentes en entidades financieras de elevado nivel crediticio.

Asimismo, no existe una concentración significativa del riesgo de crédito con terceros. En caso de existir concentraciones, estas son debidas a la política específica de captación de financiación adicional.

b) Riesgo de liquidez

Con el fin de asegurar la liquidez y con la intención de poder atender todos los compromisos de pago a corto plazo que se derivan de la actividad, se dispone de la tesorería que muestra el balance, así como de las líneas crediticias y de financiación que se detallan en la nota 11 de memoria.

c) Riesgo de tipo de interés

La financiación externa se encuentra distribuida en un 75,5% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito privadas y en un 24,5% en deudas con otras entidades, principalmente procedentes de financiaciones públicas correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% o 1%. El riesgo de tipos de interés se considera moderado, puesto que el 82,18% de préstamos presentan un tipo de interés fijo medio del 1,64%, y el 17,82% restante presentan un tipo de interés variable medio del 2,40%.

El tipo de interés medio correspondiente a la totalidad de préstamos pendientes de amortizar a 30 de junio de 2022 y a 31 de diciembre de 2021 asciende al 1,73% y 1,68% respectivamente.

Otros riesgos

La sensibilización medioambiental es un aspecto en auge a nivel nacional e internacional y ha puesto de manifiesto un riesgo potencial creciente para las empresas. Oryzon ha analizado el entorno medioambiental en que se encuentran comprendidas sus actividades operativas, que, tras su revisión,

dado el actual modelo de negocio centrado en el desarrollo de nuevos fármacos en el que no se incluyen actividades de producción no ha mostrado riesgos relevantes relativos a actividades relacionadas con el medioambiente.

Asimismo, futuros factores de riesgo, como la crisis derivada de la guerra entre Rusia y Ucrania, u otros 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.

Responsabilidad Social Corporativa e información no financiera

Las principales actuaciones llevadas a cabo por Oryzon para la aplicación de la política de RSC y los resultados obtenidos, se agrupan alrededor de los siguientes grandes ejes de actuación: Entorno de trabajo, Sociedad, Gobierno y ética, Mercado, Medio ambiente, Transparencia y reporting,

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2022, cabe destacar las siguientes iniciativas:

a) Ensayos clínicos

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2022, Oryzon ha promovido ensayos clínicos en diversos centros de investigación nacionales e internacionales, a continuación, se presentan los centros de investigación españoles con una mayor proximidad geográfica a la comunidad:

Ensayo clínico Alice (ORY-1001):

- Hospital de la Fe (Valencia)
- Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)
- Hospital MD Anderson (Madrid)
- Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
- Hospital del Mar – IMIM (Barcelona)
- Hospital Mutua Terrassa (Terrassa)
- ICO Hospitalet – IDIBELL (Barcelona)
- ICO Girona – Trueta (Girona)

Ensayo clínico Portico (ORY-2001):

- Hospital Vall d'Hebron (Barcelona, Spain)
- Medical Center Intermedika, (Sofia, Bulgaria)
- Medical Center Hera EOOD - Psychiatry Office (Sofia, Bulgaria)

- DCC "Mladost-M" Ltd, Psychiatr (Varna, Bulgaria)
- Clinic for psychiatric disorders "Laza Lazarevic" (Belgrado, Serbia)
- Clinical Center Kragujevac (Kragujevac, Serbia)
- Clinical Centre of Serbia, (Belgrado, Serbia)
- Klinikum der Universität München (Munich, Germany)
- emovis GmbH (Berlin, Germany)
- University of Chicago Medical Center (IL, USA)
- Adams Clinical Trials, LLC – Psychiatry (MA, USA)
- The Medical Research Network, LLC (NY, USA)
- Care Access Research LLC- Reify Health (MA, USA)

Ensayo clínico Evolution (ORY-2001)

- Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)
- Hospital del Mar – IMIM (Barcelona)
- Hospital General de Villalba (Villalba)
- Hospital Alvaro Cunqueiro (A Coruña)
- Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona)
- Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
- Complejo Asistencial de Zamora (Zamora)

De acuerdo Ley 11/2018, de 28 de diciembre, por la que se modifica el Código de Comercio, el texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio, y la Ley 22/2015, de 20 de julio, de Auditoría de Cuentas, en materia de información no financiera y diversidad, y con independencia de que cumpla con el requisito relativo a “tener la consideración de entidad de interés público”, no concurre al mismo tiempo el requisitos de “tener un número medio de trabajadores empleados durante el ejercicio superior a doscientos cincuenta”, la Sociedad no debe reportar información no financiera. De acuerdo Ley 11/2018, de 28 de diciembre, por la que se modifica el Código de Comercio, el texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio, y la Ley 22/2015, de 20 de julio, de Auditoría de Cuentas, en materia de información no financiera y diversidad, y con independencia de que cumpla con el requisito relativo a “tener la consideración de entidad de interés público”, no concurre al mismo tiempo el requisitos de “tener un número medio de trabajadores empleados durante el ejercicio 2021 superior a doscientos cincuenta”, la Sociedad no debe reportar información no financiera.

Acciones propias

El total de acciones propias a 30 de junio de 2022 asciende a 301.337. Estas acciones se mantienen en régimen de autocartera en virtud de la autorización de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 15 de Junio de 2006, de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 29 de Junio de 2009, y de la Junta General Extraordinaria de Accionistas de Oryzon celebrada el 18 de septiembre de 2014.

Periodo medio de pagos a proveedores

El periodo medio de pago a proveedores en los primeros seis meses del ejercicio de 2022 ha sido de 36 días (31 días en los primeros seis meses de 2021).

Hechos posteriores

Salvo por la suscripción de un contrato de financiación que permite la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones por un importe total de hasta 20 millones de euros, la suscripción de 20 bonos convertibles en nuevas acciones por un importe total de 2 millones de euros y su conversión en 901.591 nuevas acciones de 0,05 euros de valor nominal, que han representado un aumento de capital en la suma de 45.079,55 euros y una prima de emisión total de 1.954.919,32 euros (véase Nota 20 de las memorias adjuntas), no se han producido hechos posteriores significativos entre el 31 de diciembre de 2021 y la fecha de formulación de los estados financieros intermedios.

**FORMULACIÓN DEL INFORME DE GESTION POR EL ÓRGANO DE
ADMINISTRACIÓN**

Los administradores de ORYZON GENOMICS, S.A. en sesión de Consejo de Administración celebrada telemática, han formulado el informe de gestión de la Sociedad correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2022 que se extiende en las páginas número 1 a 12.

Madrid, 21 de Julio de 2022

Don Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente

Doña Tamara Maes
Consejera

Don Josep Maria Echarri Torres
Consejero

Doña Isabel Aguilera Navarro
Consejera

Don Antonio Fornieles Melero
Consejero

Don Ramon Adell Ramon
Consejero

D. Manuel Oscar López Figueroa
Consejero