



**DOCUMENTO DE REGISTRO PARA EMISIONES SECUNDARIAS DE VALORES
PARTICIPATIVOS DE ORYZON GENOMICS, S.A.**

Junio de 2023

EL PRESENTE DOCUMENTO DE REGISTRO PARA EMISIONES SECUNDARIAS DE VALORES PARTICIPATIVOS HA SIDO APROBADO Y REGISTRADO POR LA COMISIÓN NACIONAL DEL MERCADO DE VALORES CON FECHA 22 DE JUNIO DE 2023. EL DOCUMENTO DE REGISTRO HA SIDO REDACTADO DE CONFORMIDAD CON EL MODELO ESTABLECIDO EN EL ANEXO 3 DEL REGLAMENTO DELEGADO (UE) 2019/980 DE LA COMISIÓN POR EL QUE SE COMPLETA EL REGLAMENTO (UE) 2017/1129 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO EN LO QUE RESPECTA AL FORMATO, EL CONTENIDO, EL EXAMEN Y LA APROBACIÓN DEL FOLLETO QUE DEBE PUBLICARSE EN CASO DE OFERTA PÚBLICA O ADMISIÓN A COTIZACIÓN DE VALORES EN UN MERCADO REGULADO Y POR EL QUE SE DEROGA EL REGLAMENTO (CE) N.º 809/2004 DE LA COMISIÓN.

EL PRESENTE DOCUMENTO DE REGISTRO ES SOLO UNA PARTE DEL FOLLETO Y SE COMPLEMENTARÁ, EN SU CASO, CON LAS RESPECTIVAS NOTA DE VALORES Y DE SÍNTESIS QUE, DURANTE LA VIGENCIA DEL MISMO, SE INSCRIBAN EN LOS REGISTROS OFICIALES DE LA COMISIÓN NACIONAL DEL MERCADO DE VALORES, Y QUE PODRÁN CONSULTARSE A TRAVÉS DE LA PÁGINA WEB CORPORATIVA DE ORYZON (WWW.ORYZON.COM/ES/INVERSORES/INFORMACION-SOBRE-LA-ACCION/EMISIONES*) Y DE LA PÁGINA WEB DE LA CNMV (WWW.CNMV.ES*).

* La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV, a excepción de aquella información que ha sido incorporada por referencia a este Documento de Registro.

ÍNDICE

I. FACTORES DE RIESGO	5
II. DOCUMENTO DE REGISTRO	14
1. PERSONAS RESPONSABLES, INFORMACIÓN SOBRE TERCEROS, INFORMES DE EXPERTOS Y APROBACIÓN DE LA AUTORIDAD COMPETENTE	14
1.1. Identificación de las personas responsables del Documento de Registro	14
1.2. Declaración de los responsables del Documento de Registro sobre la información ofrecida en el Documento de Registro	14
1.3. Declaraciones o informes atribuidos a personas en calidad de experto incluidos en el Documento de Registro.....	14
1.4. Declaración sobre la información que proceda de un tercero incluida en el Documento de Registro	14
1.5. Declaración sobre la aprobación del Documento de Registro por parte de la autoridad competente	14
2. AUDITORES LEGALES.....	15
2.1. Nombre y dirección de los auditores del emisor para el periodo cubierto por la información financiera histórica (así como su afiliación a un colegio profesional)	15
3. FACTORES DE RIESGO	15
4. INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR	15
4.1. Nombre legal y comercial del emisor	15
4.2. Domicilio y forma jurídica del Emisor, identificador de entidad jurídica (LEI), legislación conforme a la que opera, país de constitución, dirección, número de teléfono del domicilio social (o lugar principal de actividad si difiere de este) y sitio web de la Sociedad, en su caso, con una cláusula que advierta de que la información incluida en el sitio web no forma parte del folleto a menos que se incorpore al mismo por referencia.....	15
5. DESCRIPCIÓN EMPRESARIAL	19
5.1. Descripción breve de actividades principales:.....	19
5.2. Inversiones	45
6. INFORMACIÓN SOBRE TENDENCIAS	46
6.1. Descripción de tendencias:.....	46
7. PREVISIONES O ESTIMACIONES DE BENEFICIOS	46
8. ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN, DE GESTIÓN Y DE SUPERVISIÓN, Y ALTA DIRECCIÓN	46
8.1. Nombre, dirección profesional y funciones en el emisor de las siguientes personas, con indicación de las principales actividades que desarrollan al margen del emisor, cuando dichas actividades sean significativas con respecto a ese emisor	46

8.2.	Conflictos de intereses de los órganos de administración, de gestión y de supervisión, y de la alta dirección.....	58
9.	ACCIONISTAS PRINCIPALES	59
9.1.	Nombre de cualquier persona ajena a los órganos de administración, de gestión o de supervisión que, directa o indirectamente, tenga un interés declarable en el capital o en los derechos de voto del emisor, y cuantía del interés de cada una de esas personas.....	59
9.2.	Explicación de si los accionistas principales del emisor tienen distintos derechos de voto, o la correspondiente declaración negativa.....	59
9.3.	Declaración de si el emisor es propiedad o está bajo control, directa o indirectamente, de un tercero y descripción del carácter de ese control y las medidas adoptadas para garantizar que no se abusa del mismo.	60
9.4.	Descripción de todo acuerdo, conocido del emisor, cuya aplicación pueda en una fecha ulterior dar lugar a un cambio en el control del emisor.	60
10.	OPERACIONES DE PARTES VINCULADAS	60
10.1.	Detalle de las operaciones con partes vinculadas que el emisor haya realizado desde la fecha de los últimos estados financieros.....	60
11.	INFORMACIÓN FINANCIERA RELATIVA AL ACTIVO Y EL PASIVO DEL EMISOR, POSICIÓN FINANCIERA Y PÉRDIDAS Y BENEFICIOS	60
11.1.	Estados financieros	60
11.2.	Auditoría de la información financiera anual.....	66
11.3.	Procedimientos judiciales y de arbitraje.....	66
11.4.	Cambio significativo en la posición financiera del emisor	66
11.5.	Información financiera <i>pro forma</i>	66
11.6.	Política de dividendos	67
12.	INFORMACIÓN ADICIONAL	67
12.1.	Capital social.....	67
13.	REVELACIÓN DE INFORMACIÓN REGLAMENTARIA	69
13.1.	Nota de síntesis de la información revelada de conformidad con el Reglamento (UE) n.o 596/2014 durante los últimos 12 meses que sea pertinente en la fecha del folleto. La nota de síntesis adoptará una forma concisa, comprensible y fácilmente analizable y no deberá ser la reproducción de la información ya publicada de conformidad con el Reglamento (UE) n.o 596/2014.	69
14.	CONTRATOS IMPORTANTES	70
14.1.	Breve resumen de cada contrato importante, al margen de los contratos celebrados en el desarrollo corriente de la actividad empresarial, del cual sea parte el emisor o cualquier miembro del grupo, celebrado durante los dos años inmediatamente anteriores a la publicación del Documento de Registro.....	70
15.	DOCUMENTOS DISPONIBLES	71

15.1. Declaración de que, durante el periodo de validez del documento de registro, pueden inspeccionarse cuando proceda, los documentos societarios del Emisor.
..... 71

ANEXO I: DOCUMENTOS INCORPORADOS POR REFERENCIA 73

I. FACTORES DE RIESGO

Las actividades, los resultados y la situación financiera de ORYZON GENOMICS, S.A. ("**ORYZON**" o la "**Sociedad**") están sujetos, principalmente, a riesgos relacionados con la propia Sociedad, el sector de la actividad en el que opera, así como a riesgos financieros y de mercado. Los riesgos a los que se encuentra expuesta la Sociedad podrían materializarse o agravarse como consecuencia de cambios en las condiciones competitivas, económicas, políticas, legales, regulatorias, sociales, de negocio y financieras, por lo que cualquier inversor debe tenerlos en cuenta.

A continuación, se incluyen los riesgos que, actualmente, ORYZON ha considerado específicos de la Sociedad, importantes para adoptar una decisión de inversión informada y refrendados por el contenido del presente Documento de Registro para emisiones secundarias de valores participativos (el "**Documento de Registro**"). Cualquiera de estos riesgos, si se materializasen, podrían llegar a tener un impacto sustancial negativo en las actividades, los resultados y la situación financiera de ORYZON, así como afectar al precio de las acciones de la Sociedad, lo que podría ocasionar una pérdida total o parcial de la inversión realizada. No obstante, actualmente, la Sociedad está sometida a otros riesgos que, por considerarse de menor importancia o por tratarse de riesgos de tipo genérico, como, por ejemplo, la cada vez mayor dependencia de los sistemas de información tecnológicos o los accidentes que puedan afectar a las instalaciones, entre otros, no se han incluido en esta sección del Documento de Registro de conformidad con lo previsto en el Reglamento (UE) 2017/1129 del Parlamento Europeo y del Consejo de 14 de junio de 2017. Si cualquiera de estos riesgos se materializara, podría también tener un impacto sustancial negativo en la actividad, negocios, operaciones y resultados de ORYZON y los inversores podrían perder la totalidad o parte de su inversión

A. RIESGOS DE ACTIVIDAD

A.1) La no suscripción de acuerdos de licencia podría mantener la situación de pérdidas y llegar a comprometer, en un futuro, la situación patrimonial, financiera y de resultados de la Sociedad.

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en el desarrollo de fármacos hasta Fase II y en establecer acuerdos de licencia con compañías farmacéuticas para las últimas fases de desarrollo clínico y comercialización, 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 podría llegar a desarrollar productos hasta Fase III o incluso llegar por sí sola a mercado en alguna indicación que requiriese un reducido volumen de reclutamiento de pacientes.

No obstante, a la fecha del presente Documento de Registro, la Sociedad no tiene suscritos acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta y tiene dos (2) compuestos en fase clínica: (i) iadademstat, para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y tumores sólidos, incluido el cáncer de pulmón de célula pequeña; y (ii) vafidemstat, para el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. Asimismo, tiene dos (2) compuestos adicionales en fases más tempranas. ORY-3001, en fase de desarrollo preclínico, para el tratamiento de enfermedades hematológicas no-oncológicas, y ORY-4001, recientemente nominado candidato preclínico para su desarrollo clínico en ELA y la enfermedad de Charcot-Marie Tooth, así como otras moléculas en fases más tempranas de desarrollo.

En la medida en que no se perciben ingresos de licencia, la Sociedad presenta resultados negativos. En este sentido, las pérdidas para el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022 ascendieron a 4.231 miles de euros. Los resultados negativos de ejercicios anteriores acumulados en balance a 31 de diciembre de 2022 ascienden a 8.087 miles de euros. En este sentido, esperamos seguir incurriendo en pérdidas y prevemos que estas pérdidas aumentarán a medida que sigamos desarrollando nuestros compuestos, realicemos ensayos clínicos y prosigamos las actividades de investigación y desarrollo que lleva a cabo la Sociedad.

Nuestras pérdidas anteriores, combinadas con pérdidas futuras, han tenido y seguirán teniendo un efecto adverso en nuestros fondos propios y capital circulante, por lo que la no suscripción de acuerdos de licencia podría mantener o agravar la actual situación de pérdidas hasta llegar a comprometer, en un futuro, la situación patrimonial y financiera de la Sociedad.

A.2) 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.

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. El desarrollo de nuestros productos se rige por un entorno normativo a nivel mundial, riguroso, complejo y en constante evolución. Las autoridades reguladoras, entre ellas, la norteamericana Food and Drug Administration ("**FDA**") y la Agencia Europea del Medicamento ("**EMA**"), han impuesto estrictos requisitos sobre la cantidad y los tipos de datos necesarios para demostrar la seguridad y eficacia de los productos antes de su comercialización y venta.

Cualquier cambio en las leyes y regulaciones que afecten a dicho sector, podría afectar adversamente al negocio de ORYZON, a su situación financiera y a su cuenta de resultados, así como a la planificación, ejecución y financiación de la actividad de I+D y a las ayudas financieras y fiscales que recibe. En el apartado 4.2 del Documento de Registro se describe de forma detallada el marco regulatorio en el que opera la Sociedad y que puede afectar de manera importante a su actividad empresarial.

Asimismo, el desarrollo de compuestos en el ámbito farmacéutico presenta incertidumbres inherentes a la actividad de I+D, ya que para pasar de la fase de desarrollo preclínico a la primera fase clínica y, una vez en ésta, para avanzar en las sucesivas fases clínicas, se exige la presentación de dossiers que son revisados por los organismos competentes. Dichos organismos deciden, en parte, la superación o no de una fase en función de criterios técnicos, farmacológicos, de seguridad y de eficacia. Además, el número de estudios no clínicos y ensayos clínicos que serán necesarios para obtener la correspondiente aprobación reglamentaria varía en función del compuesto, de la enfermedad o afección para la que esté diseñado y de la normativa aplicable a cualquier producto candidato concreto.

En definitiva, obtener la correspondiente aprobación reglamentaria puede ser un proceso largo, costoso e incierto en el que deberemos de ser capaces de adaptarnos al entorno regulatorio concreto de cada jurisdicción y de cada producto y demostrar, con pruebas sustanciales procedentes de ensayos clínicos bien controlados y a satisfacción de la autoridad reguladora pertinente, que dicho producto candidato es seguro y eficaz para los usos previstos.

Sin perjuicio de que ORYZON trata de estar preparada (i) llevando a cabo una comparación de los diseños clínicos de productos similares en las diferentes indicaciones (*benchmarking*); (ii) solicitando el consejo externo de especialistas privados y empresas especializadas en aspectos regulatorios; y (iii) entablando un diálogo abierto y constructivo con las agencias reguladoras, incluyendo en su caso la presentación de consultas vinculantes o no-vinculantes; la regulación o las exigencias para la obtención de determinados datos en los ensayos clínicos podrían verse modificadas por las autoridades regulatorias nacionales e internacionales y suponer un impacto material sobre las expectativas temporales de inversión y, en último término, sobre la viabilidad de los productos de la Sociedad.

A.3) Los ensayos clínicos se sustentan en terceros que realizan la implementación, el seguimiento y el control operacional y de calidad del ensayo clínico, lo que implica riesgos relacionados con la contratación y el rendimiento de dichos terceros.

Para llevar a cabo la actividad de investigación y desarrollo de nuestros productos, dependemos de investigadores y colaboradores externos, como organizaciones de investigación por contrato (*clinical research organizations* o "**CRO**"), que llevan a cabo nuestros estudios preclínicos y ensayos clínicos en virtud de acuerdos suscritos con la Sociedad. Estas CRO se encargan de realizar la implementación, el seguimiento y el control operacional y de calidad de los estudios preclínicos y ensayos clínicos.

En este sentido, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2022 la Sociedad destinó 13.681 miles de euros a servicios exteriores de I+D y patentes, correspondiendo este importe principalmente a prestaciones de servicios realizadas por CRO's, tales como la subcontratación del desarrollo clínico correspondiente a las Fase Ib/II 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.

Oryzon no puede asegurar que vaya a encontrar o pueda mantener CROs con la capacidad y experiencia necesaria para llevar a cabo sus estudios preclínicos y ensayos clínicos y, en el supuesto de que sí lo consiga, la suscripción o renovación de los acuerdos con las CRO podría no llevarse a cabo en condiciones favorables para Oryzon.

Si estos terceros no llevan a cabo con éxito sus deberes u obligaciones contractuales o no cumplen los plazos previstos, si tienen que ser sustituidos o si la calidad o exactitud de los datos clínicos que obtienen se ve comprometida debido al incumplimiento de nuestros protocolos clínicos o requisitos reglamentarios o por otras razones, nuestros ensayos clínicos podrían tener que ampliarse, retrasarse o verse finalizados y es posible que, en dichos casos, no podamos completar el desarrollo de nuestras moléculas, obtener su aprobación reglamentaria o, en su caso, comercializarlas con éxito.

El cambio o la incorporación de terceros para llevar a cabo nuestros estudios preclínicos y ensayos clínicos supone un coste considerable y requiere mucho tiempo de gestión. Existe un período de transición natural cuando un nuevo CRO comienza a trabajar. Como resultado de lo anterior, se producen retrasos que pueden afectar materialmente a nuestra capacidad para cumplir los plazos de desarrollo clínico deseados.

A efectos de cuantificar una potencial materialidad e impacto relacionado con un posible retraso en la explotación comercial de los productos que Oryzon desarrolla, como consecuencia de demoras derivadas de la dependencia de la Sociedad con terceros y, consecuentemente, de los retrasos o no consecución final de los resultados de las pruebas clínicas, puede considerarse a modo simplemente enunciativo, que cada año de retraso implicaría la reducción de ingresos al reducirse, a su vez, el periodo sobre el que la Sociedad podría obtener royalties.

Además, nuestros ensayos clínicos pueden competir con otros ensayos clínicos de productos en las mismas áreas terapéuticas, lo que reducirá el número y es posible que realicemos algunos de nuestros ensayos clínicos con las mismas CROs que utilizan algunos de nuestros competidores, lo que reducirá el número de pacientes disponibles para nuestros ensayos clínicos en dicho centro.

A.4) La entrada de nuevos competidores en el sector del mercado en el que se encuentra ORYZON puede afectar a la estrategia de crecimiento prevista.

La entrada de nuevos competidores y los avances de los competidores ya existentes en el sector de mercado en el que se encuentra ORYZON pueden afectar a la estrategia de crecimiento prevista.

El sector biotecnológico y sus múltiples modelos de negocio se caracterizan por una muy rápida evolución y una competencia intensa. Entre los competidores de ORYZON se incluyen, de forma no exhaustiva, compañías farmacéuticas clásicas, biofarmacéuticas y compañías biotecnológicas que exploran los mismos fines que ORYZON, así como aquellas que desarrollan nuevas plataformas tecnológicas. Muchos de los competidores de ORYZON poseen recursos financieros, tecnológicos y de marketing superiores a los de la Sociedad. Además, algunos de los competidores de ORYZON se han aliado con grandes compañías ya consolidadas que financian y apoyan sus programas, algunos de los cuales pueden llegar a ser en un futuro competidores de los programas de la Sociedad. En este sector, el primer producto en llegar al mercado para una determinada necesidad clínica adquiere, a menudo, una ventaja competitiva significativa respecto a los productos competidores que se introducen posteriormente. Adicionalmente, existe el riesgo de que la competencia introduzca con éxito productos basados en otras aproximaciones tecnológicas diferentes, tales como anticuerpos, tecnologías de terapia celular, terapia génica u otras que, por su mayor eficacia, menor coste o, simplemente, por el hecho de haber accedido antes al mercado, disminuyan el potencial comercial de los productos desarrollados o en desarrollo por ORYZON.

En este sentido, el sector en el que opera la Sociedad exige una adecuada y exhaustiva vigilancia tecnológica, científica y de negocio que intente dotar a la dirección de la Sociedad de información útil en tiempo real para poder, en su caso, tomar las decisiones oportunas: detener un proyecto, modificarlo, acelerarlo, entrar en alianzas con la competencia, etc.

El impacto de materializarse el riesgo relativo a competencia podría implicar un aumento de las probabilidades de fracaso con respecto a la no suscripción de acuerdos de licencia y, consecuentemente, a la reducción de los ingresos que estos pudiesen generar, tal y como se ilustra en el riesgo de pérdidas asociadas a la no suscripción de acuerdos de licencia.

Además, nuestros ensayos clínicos pueden competir con otros ensayos clínicos de productos en las mismas áreas terapéuticas, lo que reducirá el número y los tipos de pacientes disponibles para nosotros debido a que algunos pacientes podrían optar por inscribirse en un ensayo

realizado por uno de nuestros competidores. A su vez, dado que el número de CROs cualificadas es limitado, es posible que realicemos algunos de nuestros ensayos clínicos en los mismos centros que utilizan algunos de nuestros competidores, lo que reducirá el número de pacientes disponibles para nuestros ensayos clínicos en dicho centro de ensayo clínico.

Nuestros competidores biofarmacéuticos conocidos con moduladores epigenéticos comerciales o en fase de desarrollo incluyen 4SC, Bristol-Myers Squibb, Incyte, Merck, Salaris, Spectrum, Taiho, Takeda, Excipientia y Vivid, así como otras empresas. En las indicaciones específicas de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) o en las indicaciones del Sistema Nervioso, Trastorno Límite de Personalidad, Esquizofrenia o síndromes de neurodesarrollo) hay asimismo una extensa lista de competidores biofarmacéuticos que desarrollan moléculas o tecnologías diferentes a las que tiene Oryzon en desarrollo y que pueden constituir una significativa amenaza comercial o para la propia viabilidad de los programas.

A.5) ORYZON no puede garantizar que sus solicitudes de patente en trámite se vayan a conceder o que sus patentes presentes o futuras no vayan a ser objeto de oposiciones o acciones de nulidad por parte de terceros.

El campo de la propiedad industrial relacionada con el desarrollo de nuevos fármacos, así como biomarcadores y, en general, todas las aplicaciones de la plataforma tecnológica que utiliza la industria farmacéutica, es sumamente complejo y matricial, y los litigios en el ámbito de patentes no son infrecuentes.

Sin perjuicio de que ORYZON ha incorporado desde hace tiempo una dirección de propiedad industrial interna, y elabora mapas de propiedad industrial para los desarrollos tecnológicos en los que está inmersa, la Sociedad no puede garantizar que sus solicitudes de patente en trámite se vayan a conceder o que sus patentes presentes o futuras no vayan a ser objeto de oposiciones o acciones de nulidad por parte de terceros, ni que la Sociedad no vaya a ser objeto de acciones litigiosas por terceras partes que posean patentes concedidas o solicitadas que pudieran ser relevantes para las actividades de la Sociedad. La posible resolución contraria a los intereses de ORYZON podría comportar serios efectos adversos al negocio de esta que, a efectos de valoración, podrían suscitar la suscripción de acuerdos de licencia o acuerdos en condiciones más desfavorables de las contempladas inicialmente o, incluso, la pérdida de derechos de licencia como los citados a modo enunciativo en el riesgo de pérdidas asociadas a la no suscripción de acuerdos de licencia, y/o suponer deterioros en el valor de los activos intangibles reconocidos en balance, que a 31 de diciembre de 2022 ascendían a 76 millones de euros.

Adicionalmente, el proceso de tramitación de patentes es caro, largo y complejo, y es posible que no podamos presentar, tramitar, mantener, hacer cumplir o conceder licencias de todas las solicitudes de patentes necesarias o convenientes a un coste razonable y en el momento oportuno. También es posible que no logremos identificar aspectos patentables de nuestros resultados de investigación y desarrollo a tiempo para obtener la protección necesaria.

Por otro lado, si se produjeran retrasos en nuestros ensayos clínicos, se reduciría el periodo de tiempo durante el cual podríamos comercializar nuestros productos bajo la protección de patentes. En este sentido, la protección que ofrece una patente varía de un país a otro y depende de muchos factores, como el tipo de patente, el alcance de su cobertura, la disponibilidad de ampliaciones reglamentarias, la disponibilidad de recursos legales en un país concreto y la validez y aplicabilidad de la patente. Además, las patentes tienen una vida

limitada. En Estados Unidos, donde la Sociedad lleva a cabo gran parte de sus ensayos, la expiración natural de una patente suele ser 20 años después de su primera fecha efectiva de presentación no provisional. Puede haber varias prórrogas, pero la vida de una patente y la protección que ofrece son limitadas. Dado el tiempo necesario para el desarrollo, las pruebas y la revisión reglamentaria de los nuevos productos candidatos, las patentes que los protegen podrían expirar antes o poco después de su comercialización. En consecuencia, es posible que nuestra cartera de propiedad intelectual no nos proporcione una protección de patentes adecuada y continuada que sea suficiente para impedir que otros comercialicen productos similares o idénticos a nuestros productos candidatos, incluidas las versiones genéricas de dichos productos.

B. OTROS RIESGOS

B.1) Si la Sociedad fuera en el futuro incapaz de obtener fondos adicionales en condiciones aceptables, podría verse obligada a retrasar, limitar, reducir o incluso terminar el desarrollo de sus productos o la comercialización de los mismos.

El desarrollo de los objetivos de la Sociedad implica que el uso de los recursos financieros será dedicado, entre otros, a actividades de I+D y desarrollo farmacéutico (interno y externalizado), a los costes fijos de estructura (salarios y equipamientos), así como a servicios regulatorios, legales y financieros. La Sociedad mantiene, además, una elevada externalización a través de un conjunto de *clinical research organizations* o CROs internacionales que proporcionan a ORYZON flexibilidad en la gestión de los gastos e inversiones y permite limitar o eliminar el nivel de gastos de la Sociedad, si esto fuera necesario.

Debido a que los productos de la Sociedad se encuentran en diferentes estadios de desarrollo clínico y preclínico, que el inicio, la finalización y coste de nuevos ensayos clínicos varía según la estrategia y dependen de factores ajenos a la propia Sociedad, y a que el resultado para cada uno de ellos acarrea incertidumbres técnicas, no es posible establecer con precisión las inversiones y financiaciones necesarias para completar con éxito todos los ensayos o sus etapas.

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

A 31 de diciembre de 2022, la Sociedad contaba con 21,3 millones de euros de caja para acometer sus gastos e inversiones en el corto plazo. ORYZON tiene diversos proyectos con subvenciones o ayudas públicas reembolsables que sufragan de forma parcial, entre otros, costes relativos a personal y estudios subcontratados de I+D. En relación con los riesgos financieros y al impacto de estos, podría observarse que la Sociedad, históricamente, ha venido utilizando un consumo de caja que se sitúa hasta la fecha en un rango comprendido entre los 20 y los 23 millones de euros por año.

A este respecto, el día 4 de julio de 2022 Oryzon suscribió con Nice & Green, S.A. ("**Nice & Green**") un contrato de inversión por el cual Nice & Green se comprometió a invertir en la Sociedad, mediante la suscripción de obligaciones convertibles, hasta un importe máximo de 20.000.000 de euros. A la fecha del presente Documento de Registro, la Sociedad ha dispuesto de 12.000.000 de euros de la referida línea de financiación, de los cuales ya se han convertido obligaciones por importe de 8.900.000 euros. A la fecha del presente Documento de Registro

quedan en circulación 31 obligaciones convertibles por un importe nominal de 3.100.000 euros, y la Sociedad podría solicitar otros dos tramos de 4.000.000 de euros cada uno (véase apartado 12.1 del Documento de Registro).

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

Hasta que podamos generar ingresos sustanciales, esperamos financiar nuestras necesidades de tesorería con los ingresos obtenidos por la emisión de nuevas acciones o de obligaciones convertibles en acciones y, potencialmente, mediante acuerdos de licencia y desarrollo o asociaciones o colaboraciones estratégicas con terceros. Si obtenemos fondos adicionales a través de acuerdos de licencia o colaboración con terceros, es posible que tengamos que renunciar a derechos valiosos sobre nuestros productos candidatos, o conceder licencias en condiciones que no nos sean favorables.

Si no disponemos de fondos suficientes en el momento oportuno, podríamos vernos obligados a retrasar, limitar, reducir o finalizar los estudios preclínicos, los ensayos clínicos u otras actividades de investigación y desarrollo, o a eliminar por completo uno o más de nuestros programas de desarrollo; o a retrasar, limitar, reducir o finalizar nuestros esfuerzos para establecer capacidades de fabricación, ventas y marketing u otras actividades que puedan ser necesarias para comercializar nuestros productos candidatos actuales o cualquier otro producto candidato futuro, o a reducir nuestra flexibilidad para desarrollar o mantener nuestra estrategia de ventas y marketing.

En el supuesto de que tuvieran que llevarse a cabo ampliaciones de capital en momentos adversos de mercado, la participación accionarial de los accionistas de ORYZON podría verse diluida si dichas ampliaciones se realizasen con exclusión del derecho de suscripción preferente, no viéndose compensada dicha dilución por el incremento de valor de la Sociedad. A su vez, en determinados escenarios desfavorables, podría ocurrir que los acuerdos futuros de licencia o colaboración de los nuevos productos se realizasen en condiciones de estrés y, una menor capacidad de negociación por parte de la Sociedad, derivase en una mayor concesión de derechos económicos que los estimados como estándar de mercado por la Sociedad.

Si la Sociedad fuera en el futuro incapaz de obtener fondos adicionales en condiciones aceptables, podría verse obligada a retrasar, limitar, reducir o incluso terminar el desarrollo de sus productos o la comercialización de los mismos y a deteriorar los activos intangibles reconocidos en balance.

B.2) La pérdida de personal cualificado o la imposibilidad de atraer y retener al personal cualificado que se requiere para el desarrollo de nuestras actividades, puede tener un efecto negativo para el negocio.

ORYZON es una sociedad de tamaño reducido, pero con una alta complejidad que podría situarse a nivel de grandes multinacionales. En este sentido, a pesar de su reducido tamaño, 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, aspectos que, en otras compañías de mayor tamaño, pueden segmentarse y ser gestionados por diferentes personas con especialización concreta e individualizada. Consecuentemente, el perfil requerido por Oryzon está significativamente limitado en el mercado.

Adicionalmente, perfiles intermedios requieren de una alta especialización técnica que se encuentra también limitada en el mercado de trabajo.

Consecuentemente ORYZON 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.

Actualmente dependemos en gran medida de nuestros altos directivos, científicos y otros miembros del equipo directivo. La pérdida de cualquiera de estas personas podría retrasar o impedir el desarrollo satisfactorio de nuestras moléculas, el inicio o la finalización de nuestros ensayos clínicos previstos o la futura comercialización de nuestros productos.

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

B.3) Cambios desfavorables en la coyuntura política o económica en España o en la Zona Euro podría afectar negativamente a la Sociedad.

La invasión de Ucrania por Rusia, y las incertidumbres geopolíticas generadas como consecuencia de la misma, han contribuido a un deterioro adicional de la coyuntura macroeconómica ocasionando, entre otras cuestiones, un aumento de las expectativas de recesión y un posible aumento de la destrucción de empleo, así como una subida de los tipos de interés y de la inflación que se han traducido en una subida generalizada de los precios de la energía, el petróleo y otras materias primas, así como en una inestabilidad y volatilidad de los mercados financieros a nivel mundial.

Adicionalmente, la Unión Europea y otros gobiernos han impuesto sanciones y controles contra Rusia, lo que ha generado tensiones en torno a cortes de suministro de gas por parte de Rusia que han empeorado las perspectivas a nivel global y la incertidumbre con respecto al desarrollo del conflicto. Por ello, una prolongación del actual conflicto bélico o una escalada mayor del mismo a otros países podría provocar un impacto negativo aún mayor sobre los niveles de suministro de materias primas y otros materiales, así como una subida de los precios de dichas materias primas, un incremento de los costes de financiación por la subida de tipos de interés y una mayor dificultad para la obtención de financiación, lo que consecuentemente podría afectar negativamente a la actividad y a la situación patrimonial, económica y financiera de la Sociedad.

En el ejercicio 2022, el producto interior bruto (el "PIB") en España registró un crecimiento del 5,5%. No obstante, la previsión en relación con el avance del PIB en España durante el primer

trimestre del ejercicio 2023 es que se ralentizará sustancialmente respecto a 2022 debido, principalmente, a la debilidad de la actividad en el segundo semestre del pasado año y en el primer trimestre del presente ejercicio, sin que dicha debilidad pueda ser compensada por el crecimiento gradualmente mayor que se espera en el resto del año. En este sentido, se prevé que el avance de la tasa de crecimiento durante el ejercicio 2023 sea moderado, pudiendo llegar a situarse en un 1,6% en términos anuales (*fuentes*: Informe de proyecciones de la economía española del Banco de España “Proyecciones macroeconómicas para la economía española (2023-2025)”—abril 2023). Por otro lado, en España, la inestabilidad política y social ha aumentado en los últimos años por lo que, en el supuesto de que las tensiones políticas resurgieran o se intensificaran, ello podría tener un impacto negativo tanto en las condiciones financieras como en el escenario macroeconómico actual en general.

Cualquiera de dichas condiciones adversas, así como la incertidumbre de un empeoramiento de las mismas, podrían tener un impacto negativo en la confianza de los inversores, en el consumo o en los niveles de desempleo, entre otras cosas, lo que podría tener un impacto negativo en la actividad, los resultados, el patrimonio y la situación financiera de la Sociedad así como en la posibilidad de obtener financiación.

II. DOCUMENTO DE REGISTRO

1. PERSONAS RESPONSABLES, INFORMACIÓN SOBRE TERCEROS, INFORMES DE EXPERTOS Y APROBACIÓN DE LA AUTORIDAD COMPETENTE

1.1. Identificación de las personas responsables del Documento de Registro

D. Carlos Manuel Buesa Arjol, en nombre y representación de ORYZON, en virtud de acuerdo del Consejo de Administración de la Sociedad de fecha 10 de mayo de 2023.

1.2. Declaración de los responsables del Documento de Registro sobre la información ofrecida en el Documento de Registro

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

1.3. Declaraciones o informes atribuidos a personas en calidad de experto incluidos en el Documento de Registro

No aplicable. No se incluye en el Documento de Registro declaraciones o informes atribuidos a personas en calidad de expertos.

1.4. Declaración sobre la información que proceda de un tercero incluida en el Documento de Registro

El presente Documento de Registro incluye Informaciones de terceros. En este sentido, en la medida en que la Sociedad tiene conocimiento de ello y puede determinar a partir de la información publicada por dichos terceros, no se ha omitido ningún hecho que haría la información reproducida inexacta o engañosa.

1.5. Declaración sobre la aprobación del Documento de Registro por parte de la autoridad competente

Se deja constancia de que:

- a) el presente Documento de Registro ha sido aprobado por la Comisión Nacional del Mercado de Valores (la "CNMV"), en calidad de autoridad competente en virtud del Reglamento (UE) 2017/1129;
- b) la CNMV solo aprueba el presente Documento de Registro en cuanto alcanza los niveles de exhaustividad, coherencia e inteligibilidad exigidos por el Reglamento (UE) 2017/1129; y
- c) dicha aprobación no debe considerarse como un refrendo del emisor al que se refiere este Documento de Registro.
- d) el Documento de Registro ha sido elaborado como parte de un folleto simplificado de conformidad con el artículo 14 del Reglamento (UE) 2017/1129.

2. AUDITORES LEGALES

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

Las cuentas anuales de la Sociedad correspondientes al ejercicio anual terminado el 31 de diciembre de 2022 han sido auditadas por DELOITTE, S.L., con domicilio social en Madrid, Plaza Pablo Ruiz Picasso 1, 28020, Torre Picasso, con Código de Identificación Fiscal B-79104469 e inscrita en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO692.

3. FACTORES DE RIESGO

La Sección 3, relativa a los factores de riesgo de ORYZON, se encuentra recogida en la parte I del presente Documento de Registro.

4. INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR

4.1. Nombre legal y comercial del emisor

La denominación social completa de la Sociedad es ORYZON GENOMICS, S.A., siendo su marca comercial ORYZON.

4.2. Domicilio y forma jurídica del Emisor, identificador de entidad jurídica (LEI), legislación conforme a la que opera, país de constitución, dirección, número de teléfono del domicilio social (o lugar principal de actividad si difiere de este) y sitio web de la Sociedad, en su caso, con una cláusula que advierta de que la información incluida en el sitio web no forma parte del folleto a menos que se incorpore al mismo por referencia.

<i>Domicilio:</i>	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
<i>Teléfono:</i>	(+34) 93 70 74 100
<i>Forma jurídica:</i>	La Sociedad, tiene carácter mercantil y reviste la forma jurídica de sociedad anónima.
<i>Identificador de entidad jurídica (LEI):</i>	95980063R15RDF29DK13
<i>País de constitución:</i>	España
<i>Sitio web:</i>	www.oryzon.com *

La Sociedad está sujeta a la regulación establecida por la Ley de Sociedades de Capital y demás legislación concordante, así como a la regulación específica de su sector de actividad.

A continuación, se enumera el marco regulador al que han de someterse las citadas actividades.

* La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV, a excepción de aquella información que ha sido incorporada por referencia a este Documento de Registro.

Marco legislativo de medicamento de uso humano:

- Ley 28/2009, de 30 de diciembre, de modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Marco legislativo ensayos clínicos con medicamentos de uso humano:

España:

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España, versión 17, de 18 de noviembre de 2022.
- Anexos de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. (https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/ensayosclinicos/anexos-instrucciones-aemps-realiza-ec/)
- Real Decreto 258/2019, de 12 de abril, por el que se modifica el Real Decreto 824/2010 (modifica determinados preceptos), de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación, modificado por la Disposición Final Primera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano.
- Orden SCO/362/2008, de 4 febrero 2008 que modifica la Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de BPC y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales,

Marco Ético y Legal

- Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95)
- Declaración de Helsinki-Fortaleza, Brasil, octubre 2013, Convenio de Oviedo, del 4 abril 1997 sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE de 20 octubre 1999, Informe Belmont, de 18 abril 1979 sobre principios éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación y Código de Núremberg (1946).
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos en la Unión Europea accesibles a través de la página de EudraLex.
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
- Corrección de errores del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
- Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.

Reglamentos de ensayos clínicos en Europa:

- Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE Texto pertinente a efectos del EEE.
- Corrección de errores del Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
- Reglamento de Ejecución (UE) 2017/556 de la Comisión, de 24 de marzo de 2017, relativo a las disposiciones concretas en materia de procedimientos de inspección de la buena práctica clínica con arreglo al Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo.

EE. UU:

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

- Food and Drug Administration Amendments Act of 2007.
- The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA).

Marco legal farmacovigilancia

- Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- Reglamento (UE) nº 1027/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2012 por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 726/2004 en lo referente a la farmacovigilancia.
- Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
- Corrección de errores de la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
- Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2012 por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE en lo referente a la farmacovigilancia.
- Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Reglamento (UE) nº 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) nº 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) nº 1394/2007, sobre medicamentos de terapia avanzada.
- Corrección de errores del Reglamento (UE) nº 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) nº 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) nº 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.
- Reglamento de Ejecución (UE) nº 520/2012 de la Comisión, de 19 de junio de 2012, sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

- Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3'), (2011/C 172/01), June 2011
- FDA (Food and Drug Administration) Guidance for Industry and Investigators: Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies (Dec 2012)
- FDA 21 CFR 312.32 Investigational New Drug Safety Reports
- FDA 21 CFR 312.33 Annual reports
- Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance-Clinical Trial Module, 'CT-4'), April 2004
- ICH E6 R2: Guideline for good clinical practice E6(R2)
- ICH guideline E2F on development safety update report.

5. **DESCRIPCIÓN EMPRESARIAL**

5.1. **Descripción breve de actividades principales:**

5.1.1. Las principales actividades clave del emisor

Visión general de ORYZON

ORYZON es una empresa biofarmacéutica de fase clínica (para más información, véase el apartado "*El sector farmacéutico y su cadena de valor*" más abajo) que utiliza su experiencia en epigenética para descubrir y desarrollar nuevas terapias contra el cáncer y enfermedades del sistema nervioso central ("**SNC**") con graves necesidades médicas no cubiertas. La Sociedad ha desarrollado una plataforma para crear fármacos que inhiben varias clases de enzimas epigenéticas, la cual se beneficia de la experiencia histórica de ORYZON en la identificación de biomarcadores genómicos, además de en una amplia biblioteca de compuestos. Hasta la fecha de este Documento de Registro, la Sociedad ha priorizado el desarrollo clínico de dos pequeñas moléculas que se dirigen a la enzima epigenética demetilasa 1 específica de lisina ("**LSD1**"):

- ladademstat, para el tratamiento de la Leucemia mieloide Aguda ("**LMA**") y tumores sólidos, incluido el cáncer de pulmón de célula pequeña ("**CPCP**") y otros tumores neuroendocrinos y
- Vafidemstat, para el tratamiento de trastornos del SNC.

La enzima LSD1 es una de las más de cien proteínas epigenéticas conocidas que regulan la expresión de los genes mediante modificaciones químicas de las proteínas, el ARN y el ADN. Esta enzima es fundamental para la proliferación de muchos tipos de cáncer, así como para la regulación de la expresión de genes clave en el funcionamiento neuronal. Así, el enfoque de ORYZON en LSD1 podría proporcionar beneficios terapéuticos tanto en pacientes con cáncer como con enfermedades del SNC, habiéndose observado una actividad clínica prometedora tanto para iadademstat en ensayos de fase IIa en LMA y CPCP, como para vafidemstat en ensayos de fase IIa de agresión en pacientes con indicaciones psiquiátricas, como el trastorno del espectro autista ("**TEA**"), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad ("**TDAH**") y el trastorno límite de la personalidad ("**TLP**"). A estos efectos, ORYZON está evaluando vafidemstat en sendos ensayos de fase IIb en TLP y esquizofrenia, y

iadademstat en un nuevo ensayo en LMA en combinación con gilteritinib, que pueden servir de apoyo a una estrategia rápida de registro y aprobación en el mercado.

Asimismo, ORYZON está desarrollando iadademstat y vafidemstat en otras indicaciones en áreas de gran necesidad médica no cubierta. En este sentido, está estudiando iadademstat en un ensayo colaborativo con el Fox Chase Cancer Center en combinación con paclitaxel en pacientes con tumores neuroendocrinos, y tiene previsto estudiar vafidemstat en otros ensayos de medicina personalizada, como el síndrome de Kabuki, la esquizofrenia relacionada con deficiencias en SETD1A y ciertos TEA.

Por otro lado, la Sociedad también ha estudiado ambos compuestos en otros ensayos exploratorios, tales como el tratamiento con vafidemstat de pacientes con COVID-19 grave para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria aguda ("**SDRA**"). En este sentido cabe destacar que la sociedad firmó en 2022 con el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (NIH-NCI) un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo ("**CRADA**", por sus siglas en inglés) por el cual Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional de iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos.

Por último, ORYZON está inmerso en el descubrimiento y desarrollo preclínico de otras pequeñas moléculas dirigidas a la LSD1 y a las vías de histonas deacetilasas ("**HDAC**").

Entre otros, la Sociedad está avanzando en un inhibidor preclínico de LSD1 denominado ORY-3001. ORY-3001 ha demostrado una eficacia prometedora en modelos animales transgénicos para enfermedades hematológicas no oncológicas como la anemia de células falciformes.

También estamos explorando nuevas dianas epigenéticas, como la HDAC6, en un esfuerzo por ampliar nuestra plataforma. Fruto de este esfuerzo, la Sociedad ha nominado recientemente el compuesto ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC-6, como candidato preclínico para su desarrollo clínico en esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Charcot-Marie Tooth

iadademstat

iadademstat es una pequeña molécula diseñada para inhibir la LSD1 para el tratamiento del cáncer.

En este sentido, la expresión aberrante de la LSD1 se ha demostrado en muchos tipos de cáncer. Así, en ciertos tipos de LMA, la LSD1 resulta crucial para la función y el mantenimiento de las células madre leucémicas, un subconjunto de células malignas que se cree que son la razón última de la recaída en esos pacientes. Del mismo modo, se ha descubierto que un subtipo de CPCP, caracterizado por la expresión de genes neuroendocrinos, es especialmente sensible a la inhibición de la LSD1.

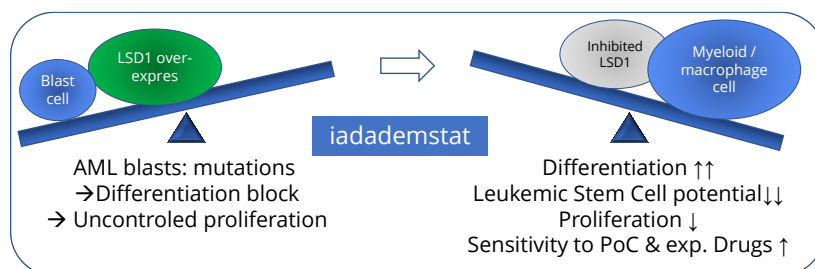
La Sociedad ha avanzado iadademstat a un ensayo de fase Ib en pacientes de LMA de segunda línea con mutación FLT3 en combinación con gilteritinib ("**ensayo FRIDA**"), y tiene previsto avanzar iadademstat a un ensayo de fase Ib/II en primera línea en pacientes de CPCP de enfermedad extendida en combinación con Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario ("**ensayo STELLAR**").

LSD1 en oncología

La enzima epigenética demetilasa 1 específica de lisina (LSD1) juega un papel clave durante la carcinogénesis, y se está convirtiendo en una opción emergente para el tratamiento de algunos cánceres. Se han encontrado niveles elevados de LSD1 en diversos tumores y muestra una estrecha relación con muchos efectos celulares, como la transición epitelio-mesenquimatosa (EMT), la proliferación y diferenciación celular, la biología de las células madre y la transformación maligna. En particular, se ha demostrado que la sobreexpresión de LSD1 se correlaciona con formas más agresivas de cáncer y/o peor pronóstico en cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata, neuroblastoma y algunos otros.

La leucemia es una neoplasia maligna que comienza en los tejidos que forman la sangre, como la médula ósea. Una médula ósea sana produce las diferentes células necesarias para mantener las funciones biológicas de la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) de unos pocos progenitores indiferenciados a través de un proceso de diferenciación bien controlado. En la leucemia, este proceso de diferenciación no funciona y las células indiferenciadas (blastos) siguen dividiéndose, saturando las células sanguíneas sanas y, al final, deteriorando e impidiendo las funciones de la sangre. La LSD1 está involucrada en el bloqueo de diferenciación que ocurre en la LMA.

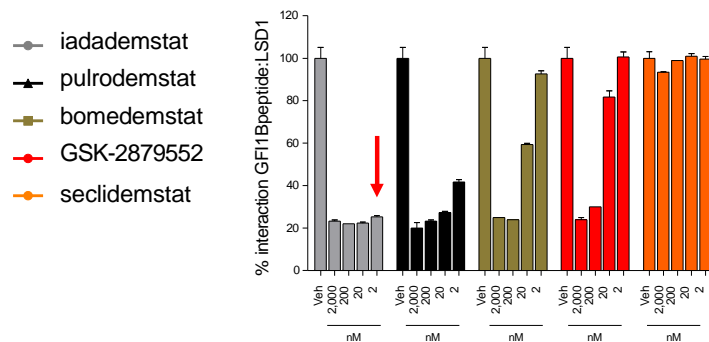
En ciertos tipos de leucemia, para los que hay muy pocas opciones terapéuticas, tales como la leucemia MLLr, se ha demostrado que la LSD1 es necesaria para que las células madre leucémicas ("LSC") sobrevivan y diseminen el tumor.



La LSD1 es un componente central de los complejos multiproteicos de unión a cromatina que controlan los genes que se expresan en la médula ósea. En la leucemia, con una actividad excesiva de LSD1, dos factores de transcripción llamados GFI1 y GFI1B son, junto con LSD1, los principales actores que resultan cruciales para mantener este bloqueo fatal en la diferenciación. ORYZON, entre otros, ha demostrado que la inhibición de LSD1 puede interrumpir esta interacción GFI1 / GFI1B - LSD1. Esta interrupción es fundamental para inducir la diferenciación terminal de las células leucémicas.

Oryzon ha demostrado* en ensayos in-vitro realizados de forma simultánea que entre los inhibidores de LSD1 en desarrollo, iadademtat es el más eficaz en disrumpir la unión entre GFI1B y LSD1, especialmente a muy bajas concentraciones de fármaco.

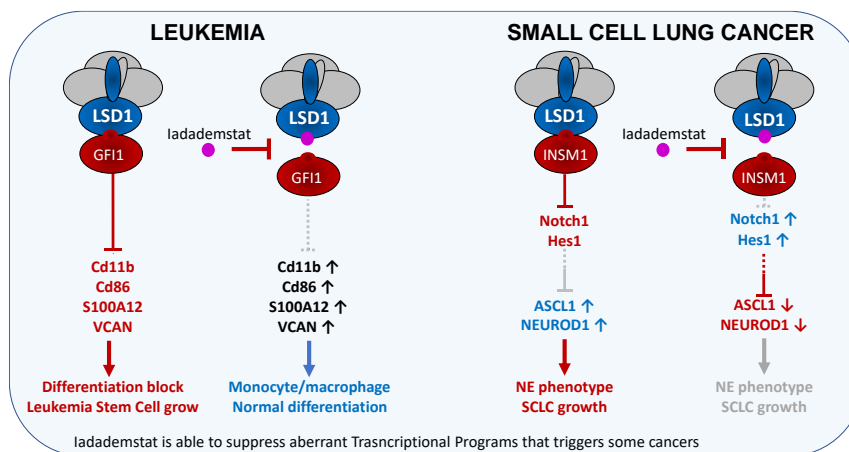
* Sacilotto et al., ACS Pharmacol Transl Sci 2021 Nov 12;4(6):1818-1834.



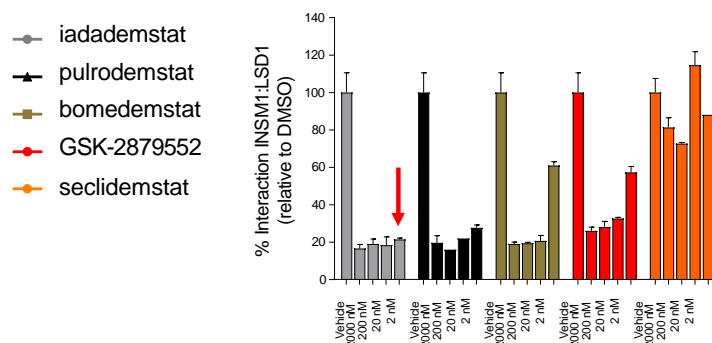
En algunos subtipos de leucemia muy agresivos, como la leucemia reordenada de MLL, se ha demostrado que las LSC son totalmente dependientes de una actividad de LSD1 muy alta y que la reducción de la actividad de LSD1 es suficiente para matar las LSC mientras se mantiene la funcionalidad de las otras células sanas de la médula ósea.

En CPCP, la inhibición de LSD1 con iadademstat muestra resultados prometedores en modelos de tumores derivados de pacientes en recaída. Iadademstat modula el eje de señalización celular NOTCH-ASCL1 para suprimir la tumorigénesis de CPCP. La supresión de ASCL1 mediante la activación de NOTCH es importante para la respuesta a la inhibición de LSD1 en el CPCP. ASCL1 es un factor de transcripción necesario para el desarrollo de células neuroendocrinas de pulmón y la viabilidad de las células tumorales en el CPCP. Aunque el factor de transcripción ASCL1 no suele ser drogable farmacológicamente, se ha demostrado que la inhibición de LSD1 puede conseguir el mismo efecto activando a los miembros de la familia NOTCH, y suprimiendo así la expresión de ASCL1.

El siguiente diagrama muestra un ejemplo de cómo la inhibición de LSD1 modula el eje NOTCH-ASCL1 para suprimir la tumorigénesis de CPCP y el eje GF1B para suprimir el bloqueo de diferenciación en la leucemia:



Oryzon ha demostrado en ensayos in-vitro realizados de forma simultánea que entre los inhibidores de LSD1 en desarrollo, iadademstat es el más eficaz en disrumpir la unión entre INSM1 y LSD1, especialmente a muy bajas concentraciones de fármaco.*



Más allá de la LMA y el CPCP, los hallazgos publicados en la literatura científica indican que la inhibición de la LSD1 puede ser una alternativa terapéutica válida en otros cánceres sanguíneos como la leucemia linfoblástica aguda y otros tipos de cánceres sólidos, tales como ciertos subtipos de cáncer de mama, entre otros.

Visión general de la leucemia mieloide aguda (LMA)

La LMA es el tipo más común de leucemia aguda en adultos. La LMA es una neoplasia hematopoyética de mal pronóstico que da lugar a la acumulación de células hematopoyéticas indiferenciadas (blastos) como resultado de la transformación maligna de las células precursoras mieloides, impulsada por una serie de anomalías genéticas adquiridas, que conducen a la insuficiencia de la médula ósea, la afectación de la producción normal de células sanguíneas y, en última instancia, la muerte del paciente. La enfermedad se desarrolla muy rápidamente y es mortal si no se trata.

La LMA afecta principalmente a las personas mayores. A medida que la población de todo el mundo sigue creciendo y viviendo más tiempo, cada año se diagnostican más pacientes con LMA. La LMA representa el 1,1% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en el mundo y, en los últimos 10 años, las tasas de nuevos casos de LMA han aumentado a una media del 1,5% anual. Estimamos que hay aproximadamente 135.000 pacientes de LMA en todo el mundo.

El éxito del tratamiento de la LMA requiere el control de la médula ósea y de las enfermedades sistémicas. El único subtipo de LMA con excelente pronóstico es la leucemia promielocítica aguda, que representa el 10% de los casos de LMA y se trata con ácido transretinoico y otros compuestos. En todos los demás casos, el tratamiento requiere una quimioterapia en dos fases: (i) una primera fase, denominada "tratamiento de acondicionamiento", en la que el paciente recibe altas dosis de quimioterapia y cuyo objetivo es preparar al paciente para un trasplante de células madre; y (ii) una segunda fase, denominada trasplante de células madre, en la que el paciente recibe células madre sanas para sustituir las células madre dañadas.

* Sacilotto et al., ACS Pharmacol Transl Sci 2021 Nov 12;4(6):1818-1834.

En los últimos años se han desarrollado algunas terapias dirigidas a abordar la patobiología y la heterogeneidad de la LMA, como el gilteritinib (Xospata®, de Astellas Pharma) y el venetoclax (Venclexta®, de Abbvie Inc) aprobados por la FDA. Aunque el aumento de las terapias aprobadas para la LMA ha diversificado las opciones de tratamiento, con la excepción del trasplante de médula, ninguna de ellas es curativa. La tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes diagnosticados con LMA es de aproximadamente el 29%, y el 75% de los pacientes son refractarios o recaen. En consecuencia, las nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la LMA representan una necesidad continua y urgente.

Resumen del desarrollo clínico de iadademstat en la LMA

Ensayo clínico de fase IIa ALICE de iadademstat en la LMA

ORYZON ha llevado a cabo un ensayo de fase IIa denominado ALICE, consistente en un estudio abierto de un solo brazo de iadademstat en combinación con azacitidina en pacientes con LMA de edad avanzada o no aptos para quimioterapia intensiva recién diagnosticados, que se ha llevado a cabo en ocho hospitales españoles.

El ensayo reclutó el número de pacientes previstos y, a la fecha de redacción de este Documento de Registro, la Sociedad ha presentado los datos finales del ensayo en la 64ª Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en una presentación oral titulada "Iadademstat Combination with Azacitidine Is a Safe and Effective Treatment in First Line Acute Myeloid Leukemia. Final Results of the ALICE Trial", presentada por la Dra. Olga Salamero, del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona.

Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81% (22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14 CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). La ORR histórica en la población de LMA anciana o no elegible tratada con azacitidina sola es del 28%. Las respuestas fueron profundas y duraderas: el 71% de los pacientes CR/CRi alcanzó la independencia de transfusiones y el 82% de las muestras CR/CRi evaluadas presentaron enfermedad residual negativa (100% de 7 CRs y 50% de 4 CRis), así como rápidas (a los dos meses). La dosis recomendada para futuros estudios se ha definido como 90 µg/m²/d de iadademstat en combinación con el tratamiento estándar de azacitidina. A esta dosis, la unión a la diana LSD1 alcanzó sistemáticamente >90%, traduciéndose en una mayor calidad de las respuestas sin comprometer la seguridad, y la mediana de supervivencia fue de más de 1 año (con tasas de supervivencia del 50% y 42% después de 12 y 18 meses, respectivamente).

Es de destacar que se observaron respuestas en pacientes con LMA con una amplia variedad de mutaciones, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de iadademstat en LMA. Todos los pacientes FLT3+ incluidos en ALICE (100%; 3 de 3) y una elevada proporción de pacientes TP53+ (75%; 6 de 8) respondieron. Los pacientes con subtipos de LMA monocítica (M4/M5) también mostraron altos niveles de respuesta (86%; 6 de 7).

Próximos pasos en la LMA

Ensayo clínico de fase Ib FRIDA de iadademstat en la LMA

La compañía ha continuado el desarrollo del fármaco en LMA con FRIDA (NCT05546580), un estudio en abierto y multicéntrico de iadademstat en combinación con gilteritinib para el tratamiento de pacientes con LMA en recaída/refractaria (LMA R/R) con mutaciones FLT3. Los

objetivos primarios del estudio son evaluar la seguridad y tolerabilidad de iademstat en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA R/R con mutación FLT3 y establecer la Dosis Recomendada para la Fase 2 (RP2D) para esta combinación. Los objetivos secundarios del estudio incluyen la evaluación de la eficacia del tratamiento, medida como la tasa de remisión completa y remisión completa con recuperación hematológica parcial (CR/CRh), la duración de las respuestas (DoR) y la evaluación de la enfermedad residual medible (MRD). FRIDA se llevará a cabo en 10-15 centros en EE.UU. El estudio prevé reclutar hasta aproximadamente 45 pacientes, y en caso de resultados positivos, la Compañía y la FDA han acordado realizar una reunión para discutir el mejor plan para seguir desarrollando esta combinación para esta población de pacientes con LMA tan necesitada de tratamientos nuevos.

Tras obtener la aprobación por la FDA en 2022 para la realización de este ensayo FRIDA, financiado por la Sociedad, hemos realizado la apertura formal de diversos hospitales participantes en este estudio que en la actualidad se realiza únicamente en EE.UU. FRIDA se halla en la actualidad en fase de reclutamiento. La compañía ha finalizado recientemente el reclutamiento de la primera cohorte y está incluyendo pacientes adicionales de acuerdo con el protocolo aprobado por la FDA

Visión general del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

El CPCP representa aproximadamente el 15% de los cánceres de pulmón. Es la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres en todo el mundo.

El CPCP es un carcinoma neuroendocrino de alto grado, frecuentemente metastásico, que a menudo exhibe quimiosensibilidad inicial, seguida de la rápida aparición de quimiorresistencia. Ha habido poca mejora en el tratamiento del CPCP en los últimos 30 años y, actualmente, no hay terapias dirigidas disponibles. La alta tasa de mortalidad y la falta de éxito del tratamiento ha llevado al Instituto Nacional del Cáncer a clasificar el CPCP como un "cáncer recalcitrante" con una necesidad urgente de nuevas opciones terapéuticas.

Los pacientes con CPCP tienen una tasa de supervivencia a cinco años extremadamente baja de solo el 5% y un período de supervivencia general promedio de solo 2 a 4 meses para los pacientes que no reciben un tratamiento activo. Recientemente, se han aprobado dos inhibidores de PD-L1 (durvalumab y atezolizumab) en combinación con la quimioterapia histórica de etopósido-platino en base a un beneficio de supervivencia global ("SG") estadísticamente significativo sobre el régimen de quimioterapia solo (13 y 12,3 meses de SG respectivamente versus 10,30 meses del brazo de quimioterapia solo) pero con solo un pequeño subconjunto de pacientes que obtienen beneficios prolongados.

Los pacientes con CPCP de primera línea representan una importante oportunidad de mercado de más de 21.000 pacientes por año en los Estados Unidos. Si bien el mercado estuvo tradicionalmente impulsado por las ventas de los principales tratamientos de quimioterapia genérica, la reciente aprobación y comercialización de terapias de anticuerpos de precio superior ha aumentado la oportunidad de mercado.

Resumen del desarrollo clínico de iadademstat en CPCP

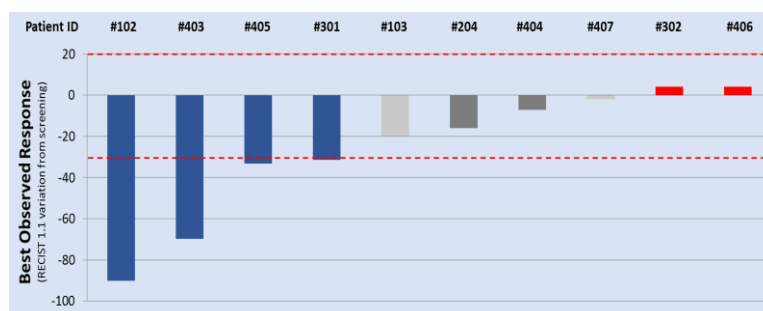
Ensayo clínico de fase IIa CLEPSIDRA de iadademstat en el CPCP

En 2019 y 2020, llevamos a cabo un estudio piloto de fase IIa de búsqueda de dosis, denominado CLEPSIDRA, destinado a evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de iadademstat en combinación con platino-etopósido. Reclutamos 14 pacientes para este ensayo sobre la base de ser positivos para ciertos biomarcadores identificados por nosotros que creemos que son característicos de tumores que responden mejor a la inhibición de LSD1. 12 pacientes fueron finalmente confirmados como positivos para estos biomarcadores y 10 fueron evaluables (se realizó al menos 1 tomografía computarizada después del tratamiento). En el ensayo, los pacientes recibían iadademstat en combinación con carboplatino / etopósido durante cuatro a seis ciclos, y posteriormente podían continuar en tratamiento con iadademstat en monoterapia.

Los efectos adversos más prevalentes del tratamiento con esta combinación (iadademstat más carboplatino-etopósido) consistieron en alteraciones hematológicas (reducción del número de plaquetas, neutrófilos y anemia). Más allá de los efectos hematológicos, la combinación no presentó toxicidad neurológica, hepática o renal. El análisis sugirió que esta fuerte hematotoxicidad fue provocada, principalmente, por el platino-etopósido, ya que ninguno de los seis pacientes que sólo fueron tratados con iadademstat durante al menos un ciclo desarrolló toxicidad hematológica. Un paciente que continuó el tratamiento de iadademstat en monoterapia después de los seis ciclos de platino-etopósido, recuperó inmediatamente los valores hematológicos normales y fue dosificado durante 16 ciclos con iadademstat sin signos de toxicidad.

La combinación de estos fármacos (iadademstat más carboplatino-etopósido) presentó resultados de eficacia clínica alentadores, con un 40% de pacientes con remisiones parciales (en cuatro de diez pacientes), más dos respuestas adicionales con estabilizaciones de la enfermedad. Esto se compara favorablemente con el único tratamiento de 2L totalmente aprobado: topotecán, cuya eficacia en diferentes Fase III oscila entre 18-24% y también con lurbinectedina recientemente aprobada de forma condicional con ORR > 30%, aunque estos datos no han podido ser confirmados posteriormente en el ensayo de Fase III Atlantis.

Una de las remisiones parciales fue una respuesta a largo plazo de más de un año. Esta paciente mostró inicialmente una reducción tumoral del 78,7% tras seis ciclos de tratamiento con iadademstat más carboplatino-etopósido. Desde entonces, la paciente recibió tratamiento con iadademstat en monoterapia y la reducción de las lesiones primarias y secundarias continuó, con una reducción tumoral del 90,3% al final del 16º ciclo según RECIST, con todas las lesiones secundarias reduciéndose también gradualmente o desapareciendo.



Próximos pasos en el CPCP

Ensayo clínico de fase Ib/ II STELLAR de iadademstat en el CPCP

Tenemos la intención de iniciar un ensayo clínico de fase Ib/II, que combine iadademstat con inhibidores de puntos de control inmunitarios ("ICI"), denominado STELLAR (**Synergistic Treatment with Epigenetics in front Line small cell Lung cAnceR**). STELLAR será un estudio, patrocinado por la Sociedad, de fase Ib/II de dos brazos, abierto y aleatorizado, de iadademstat más un ICI en pacientes con CPCP metastásico en primera línea.

El primer brazo evaluará la adición de iadademstat a una dosis estable de ICI para pacientes con CPCP y se comparará con el brazo de pacientes tratados sólo con ICI. El ensayo se dividirá en dos partes. En la parte 1 (fase Ib), los objetivos del estudio serán evaluar la seguridad y la tolerabilidad de iadademstat en combinación con ICI en estos pacientes y determinar la RP2D y/o la MTD de iadademstat en combinación con ICI. En la parte 2 (Fase II), el objetivo del estudio será comparar la eficacia, medida como supervivencia libre de progresión ("PFS") desde la aleatorización, del brazo de iadademstat en combinación con ICI frente al brazo de tratamiento aprobado estándar con ICI solamente. El estudio tendrá también una serie de objetivos secundarios y exploratorios. Está previsto reclutar a unos 20 y 100 pacientes en la fase Ib y en la fase II, respectivamente. Esperamos solicitar el IND a la FDA para este ensayo clínico en 2023. La compañía, en un gesto de prudencia, como consecuencia de los cambios desfavorables en la coyuntura política y económica, nacional e internacional, derivadas de la invasión de Ucrania por Rusia, y las incertidumbres geopolíticas generadas como consecuencia de la misma, ha decidido posponer unos meses el inicio de este ensayo en un esfuerzo por priorizar sus recursos financieros en un contexto de unos mercados financieros internacionales adversos, asegurándose de salvaguardar los recursos necesarios para finalizar el ensayo de Fase IIb PORTICO con vafidemstat en TLP que es el próximo y mayor punto de creación de valor esperado por la compañía en el corto plazo. Esta lectura, como se describe más adelante, esta prevista en Dic-2023/1Q-2024 y en ese momento la compañía podrá refocalizar sus recursos en los otros ensayos.

Otros desarrollos clínicos de iadademstat

En línea con lo enunciado en el párrafo anterior, la Sociedad ha entrado en un acuerdo marco de investigación clínica colaborativa suscrito entre Oryzon y el Fox Chase Cancer Center (FCCC), en virtud del cual FCCC llevará a cabo diferentes ensayos clínicos colaborativos de iadademstat en combinación, y Oryzon aportará financiación, el fármaco y conocimientos técnicos. Como resultado de este Acuerdo Marco se ha iniciado el ensayo clínico colaborativo denominado NET (NCT05420636), un estudio en abierto que lleva a cabo el FCCC como patrocinador, con la Dra. Namrata Vijayvergia, MD, Profesora asociada del Departamento de Oncología Médica Gastrointestinal, y miembro del Instituto de Epigenética del Cáncer de FCCC, como investigadora principal. El estudio evaluará la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o carcinomas neuroendocrinos (CNE) extrapulmonares de alto grado en recaída o refractarios. Este estudio está reclutando activamente pacientes.

Las neoplasias neuroendocrinas son cánceres raros y heterogéneos que surgen de las células neuroendocrinas, y representan el 0,5% de todas las neoplasias malignas de nuevo diagnóstico, con una prevalencia de 100.000 casos en los Estados Unidos. El 22-27% de los CNE son pulmonares (es decir, cáncer de pulmón de células pequeñas, CPCP), y el resto son extrapulmonares, siendo el tracto gastrointestinal la presentación más común, seguido de los

tumores genito-urinario. Algunos de estos cánceres son CNE poco diferenciados, que son muy agresivos. Los pacientes suelen desarrollar rápidamente una enfermedad progresiva tras la quimioterapia citotóxica de primera línea y carecen de opciones de tratamiento de segunda línea que sean claramente eficaces. Las tasas de respuesta de los CNE y del CPCP en segunda línea suelen ser inferiores al 5% y al 20%, respectivamente, y la supervivencia se mide en meses.

La Sociedad contempla que, de forma complementaria a sus desarrollos clínicos, pueda apoyarse eventualmente en estudios iniciados por investigadores clínicos (*Investigator Initiated Studies, IIS*), lo que permitiría completar o avanzar la evidencia científica del posible beneficio de vafidemstat sin necesidad de inversiones materiales adicionales.

Vafidemstat

Vafidemstat, el segundo compuesto en clínica de la Sociedad, es una pequeña molécula oral diseñada para inhibir la LSD1 que ha sido optimizada para indicaciones en el SNC. Se ha demostrado que la LSD1 desempeña también un papel fundamental en la neurogénesis, la diferenciación neuronal y la navegación axonal y, recientemente, se ha visto que su modulación puede mejorar los defectos del neurodesarrollo. Vafidemstat fue también desarrollado internamente por la Sociedad y es primero en su clase en SNC. Es muy penetrante en el cerebro y biodisponible por vía oral.

ORYZON ha caracterizado el mecanismo de acción de vafidemstat en dos niveles principales: (i) la reducción de la neuroinflamación; y (ii) la modificación de las disfunciones conductuales y cognitivas.

Vafidemstat es el primer inhibidor de la LSD1 en desarrollo clínico en el SNC con un sólido paquete de seguridad basado en datos de más de 400 pacientes. El 6 de julio de 2020, la Sociedad informó de los datos finales de su ensayo cesta de fase IIa denominado REIMAGINE con vafidemstat en pacientes con TEA, TDAH y TLP. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el control de la agresión en los datos agregados, así como para cada una de las tres cohortes de enfermedades de forma independiente. En REIMAGINE, el tratamiento con vafidemstat resultó en una reducción del 64% de la agresividad medida por la escala de gravedad NPI-AA. Se observó una reducción de la agresividad en el 96% (en 22 de 23) de los sujetos tratados durante dos meses con vafidemstat. Además de la reducción de la agresividad, vafidemstat también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, escala utilizada para evaluar de forma global la situación del paciente, tanto en los datos agregados como en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en escalas específicas de enfermedad, especialmente la escala BPDCL en los pacientes con TLP. Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

ORYZON ha avanzado vafidemstat a ensayos de fase IIb en TLP ("**ensayo PORTICO**") y en esquizofrenia ("**ensayo EVOLUTION**"). Después de recibir la autorización regulatoria, ambos ensayos están reclutando pacientes de forma activa. En 2023, ORYZON también tiene previsto comenzar el primer ensayo de medicina personalizada con vafidemstat, denominado HOPE, en pacientes con síndrome de Kabuki.

Al inhibir la LSD1 en el cerebro, vafidemstat actúa como modificador transcripcional, produciendo cambios significativos en la expresión de importantes genes del SNC. En

particular, hemos caracterizado el mecanismo de acción en el cerebro en modelos animales en los que vafidemstat actúa de forma dual: reprimiendo la expresión de genes implicados en procesos inflamatorios y sobreexpresando genes implicados en la plasticidad sináptica, la memoria y las funciones ejecutivas. Vafidemstat tiene potencial para el tratamiento no sedativo de las alteraciones del comportamiento asociadas a una variedad de grandes trastornos neuropsiquiátricos, además de ciertas enfermedades del neurodesarrollo monogénicas.

Los resultados preclínicos positivos y los datos de nuestro ensayo REIMAGINE, sugieren que la inhibición de LSD1 conduce a una mejora de la sociabilidad, una mejora de la memoria, una reducción del comportamiento patológicamente agresivo y una mejora de la conectividad neuronal en múltiples trastornos multifactoriales del SNC. Además, los resultados de los modelos preclínicos *in vivo* apoyan los efectos de los inhibidores de LSD1 en el rescate de los efectos de los síndromes monogénicos del neurodesarrollo como la mutación de KMT2D, MLL2, implicada en más del 70% de los casos del síndrome de Kabuki.

LSD1 en los trastornos del SNC

La LSD1 se expresa principalmente en el SNC y controla la expresión de genes cruciales implicados en las sucesivas oleadas de procesos que conformarán el sistema nervioso adulto. Durante el desarrollo, el LSD1 juega un papel fundamental en la neurogénesis, asegurando la producción adecuada de los miles de millones de neuronas que el organismo adulto necesitará durante toda su vida. A medida que avanza el desarrollo, el LSD1 pasa de un papel central en la neurogénesis a otros papeles igualmente fundamentales. Esto lo realiza una variante neuronal específica de LSD1. Para enfatizar aún más el papel central de la LSD1 en el control de la expresión de genes cerebrales, las técnicas genómicas modernas han identificado a la LSD1 como la demetilasa de histonas más abundante en el córtex frontal. En análisis topográficos más detallados, varios trabajos indican que la LSD1 localiza *in vivo* en las regiones promotoras de genes importantes del SNC, entre ellos, algunos genes confirmados como de riesgo de enfermedad del SNC, controlando su expresión. Estos hallazgos refuerzan la evidencia de la participación de la LSD1 en diversas patologías del SNC humano. La evidencia reciente también muestra que la reducción de la actividad excesiva de la LSD1 en el cerebro puede producir un beneficio terapéutico en varios síndromes monogénicos del desarrollo neurológico.

En modelos animales preclínicos, ORYZON ha demostrado que vafidemstat mejora la memoria y normaliza las alteraciones del comportamiento, reduciendo la agresión y el aislamiento social y mejorando la sociabilidad. Otras entidades, utilizando otros inhibidores de LSD1, han informado resultados similares. ORYZON cree que estos hallazgos brindan un fundamento sólido para explorar el potencial terapéutico de vafidemstat en una variedad de grandes afecciones multifactoriales tales como la esquizofrenia, el TLP, el TEA y la enfermedad de Alzheimer, entre otras, donde la agitación, la agresión o la desconexión social son características muy perjudiciales, o donde el deterioro cognitivo es un problema sin resolver.

Datos preclínicos independientes también han demostrado, en primer lugar, que la actividad excesiva de la LSD1 puede ser una parte clave en la presentación patológica de síndromes del neurodesarrollo monogénicos específicos y, en segundo lugar, que la inhibición farmacológica de la LSD1 puede rescatar, en parte o casi por completo, fenotipos muy complejos en modelos genéticos animales. Estos hallazgos son especialmente notables, ya que se han descrito en animales jóvenes y adultos, lo que sugiere que puede haber suficiente plasticidad sináptica para producir esta mejora terapéutica posnatal en mamíferos. Estos

datos, y otros producidos por la comunidad internacional, sugieren que la LSD1 puede actuar más abajo en la cascada (downstream) de ciertas vías genéticas y de señalización que se alteran en determinadas enfermedades o síndromes. La modulación de la LSD1 tendría, por tanto, el potencial de corregir defectos más arriba en la cascada (upstream), permitiendo que las neuronas reanuden la funcionalidad corregida, en una especie de "restablecimiento transcripcional aguas abajo". Estos datos abren, por primera vez, la posibilidad de probar un enfoque de medicina de precisión con inhibidores de la LSD1 en determinadas indicaciones del SNC genéticamente definidas, y permiten que vafidemstat se desarrolle clínicamente siguiendo esta vía dual. Creemos que el desarrollo clínico en estas poblaciones de pacientes caracterizadas genéticamente puede brindar la oportunidad de una aprobación acelerada.

LSD1 en grandes trastornos multifactoriales del SNC

Múltiples descubrimientos recientes ejemplifican los enfoques genéticos a gran escala que han descubierto un papel potencial de la desregulación de H3K4 en las enfermedades neuropsiquiátricas. El Consorcio de Genómica Psiquiátrica ha analizado las señales observadas en la esquizofrenia, la depresión mayor, el trastorno bipolar, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y el TEA para identificar vías bioquímicamente significativamente asociadas al riesgo genético en enfermedades neuropsiquiátricas. La regulación de la metilación de H3K4 resultó ser la vía más correlacionada con los trastornos psiquiátricos en adultos, lo que sugiere que este mecanismo etiológico común puede ser un objetivo importante para el desarrollo de terapias y diagnósticos. Otros estudios han mostrado resultados similares.

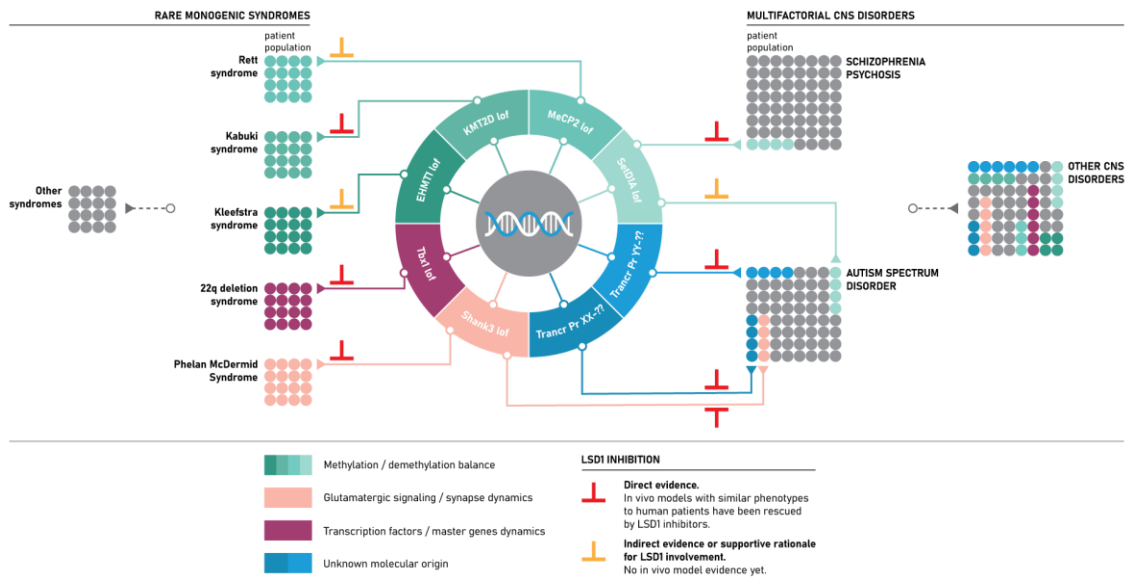
Por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia, existen sólidos datos preclínicos y epidemiológicos que apuntan a una conexión entre esta enfermedad y la LSD1. Informes recientes mostraron que los inhibidores de la LSD1 aumentaron la metilación de H3K4 en el cerebro y restauraron parcialmente la función de aprendizaje en modelos de esquizofrenia en ratones. ORYZON también ha informado que vafidemstat inhibió eficazmente la LSD1 cerebral en dosis adecuadas para el tratamiento a largo plazo y corrigió los déficits de memoria en el modelo *Senescence Accelerated Mouse Prone 8* (SAMP8), aumentando la sociabilidad y reduciendo la agresión. Además, vafidemstat también fue capaz de reducir la agresión y mejorar el comportamiento social y se demostró que modula la respuesta de genes de expresión temprana en el córtex prefrontal.

En otros grandes trastornos multifactoriales como el TEA, se ha informado recientemente de que la inhibición de la LSD1 normalizó casi por completo los niveles de expresión génica desregulada en el cerebro y mejoró las anomalías de comportamiento similares a las del TEA en varios modelos animales, lo que sugiere que la inhibición de la LSD1 puede desbloquear la maquinaria epigenética que estabiliza la expresión génica aberrante y puede ser una alternativa terapéutica potencial para los trastornos del neurodesarrollo mediante la normalización de la expresión génica global.

La LSD1 en los trastornos monogénicos del SNC

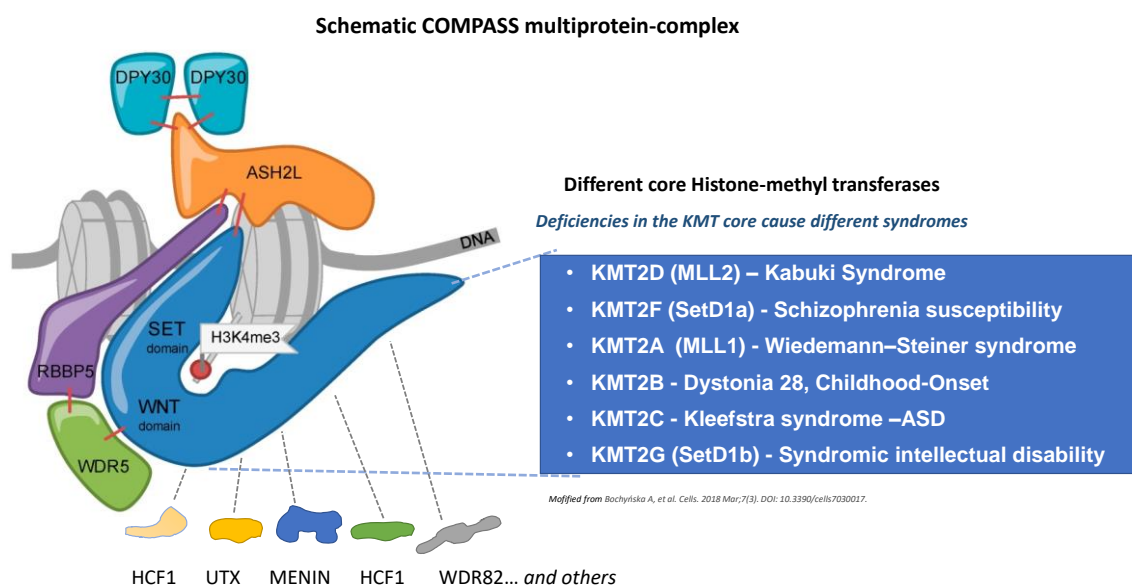
La metilación de las histonas en el SNC se mantiene gracias a un sofisticado y dinámico equilibrio de enzimas metiltransferasas y demetilinas. La metilación desregulada de H3K4 desempeña un papel importante en la fisiopatología de ciertos trastornos del neurodesarrollo y, muy probablemente, en algunas enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, al vincular las perturbaciones ambientales durante el desarrollo, o en etapas posteriores de la vida, con alteraciones duraderas de la expresión génica.

Entre los factores externos que se sabe que modulan esta marca, se encuentran el condicionamiento del miedo, los cuidados maternos, la activación inmunitaria materna y la exposición a fármacos neuroactivos. El análisis de las histonas aisladas de neuronas de seres humanos de edades comprendidas entre el final de la gestación y los 80 años reveló que la ventana de desarrollo con mayores cambios en la metilación de H3K4 se solapa con el periodo de mayor riesgo de sufrir trastornos mentales, incluidos la esquizofrenia y el autismo.



Las patologías neuronales del complejo COMPASS son un primer y claro ejemplo de estas implicaciones directas. El complejo COMPASS es una superfamilia de complejos multiproteicos que contienen un núcleo enzimático con actividad metilante: histona-metil transferasa que puede variar en los diferentes complejos. La concurrencia de diferentes factores de transcripción y proteínas determina la especificidad de COMPASS de actuar en diferentes regiones de la cromatina y los promotores que se regularán. Se ha observado que las mutaciones en el núcleo específico de la metiltransferasa producen patologías distintas en el sistema nervioso.

El diagrama siguiente muestra cómo las deficiencias en el núcleo de la KMT pueden causar diferentes síndromes:



Además de las patologías del COMPASS, en las que se produce una "compensación" directa de la actividad metilante, existen otros ejemplos del potencial farmacológico de la inhibición de la LSD1 en determinadas enfermedades del neurodesarrollo y en los que esta compensación se produce más abajo en la cascada, es decir, restableciendo la expresión de genes que han sido suprimidos por un defecto genético más arriba en la cascada. Este es el caso de SHANK3, una proteína necesaria para el funcionamiento de las sinapsis glutamatérgicas. Si se pierde una de las copias de este gen, la actividad de SHANK3 es insuficiente y la vía de señalización glutamatérgica normal se interrumpe en las neuronas causando el síndrome de Phelan-McDermid ("PMS"), una variante grave del autismo. Experimentos independientes recientes en modelos de ratones muestran que la inhibición de la LSD1 puede producir mejoras significativas en ratones jóvenes deficientes en SHANK3 que exhiben déficits sociales similares al autismo humano.

Visión general del desarrollo clínico de vafidemstat: Indicaciones principales del SNC

Ensayo clínico de seguridad de fase I de vafidemstat

Para determinar la seguridad y el potencial de desarrollo de vafidemstat, se llevó a cabo, entre 2016 y 2017, un primer ensayo aleatorio en humanos para evaluar su seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica en voluntarios sanos jóvenes y adultos mayores, donde vafidemstat mostró buenos niveles de seguridad y tolerabilidad. Este ensayo de fase I confirmó la unión a la diana LSD1 y la alta penetración en el SNC y permitió caracterizar la dinámica plaquetaria y seleccionar las dosis para estudios de fase IIa.

En este ensayo participaron 110 voluntarios, de los cuales 87 fueron tratados con vafidemstat y 23 con placebo. Este ensayo fue un ensayo de fase I monocéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, e incluyó un subestudio de escalada de dosis única y repetida de cinco días y un subestudio abierto de penetración en el SNC. No se notificaron acontecimientos adversos graves. Se notificaron acontecimientos adversos en todos los niveles de dosis, aunque ninguno de ellos fue dependiente de la dosis, y no se observaron

diferencias significativas entre el tratamiento activo y el placebo. Vafidemstat mostró una rápida absorción por vía oral, una exposición aproximadamente proporcional a la dosis y una acumulación sistémica moderada tras cinco días de tratamiento. La relación entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma no unido demostró una alta penetración en el SNC. Vafidemstat se unió a la LSD1 en las células mononucleares de sangre periférica de forma dependiente de la dosis.

Los datos de seguridad positivos de vafidemstat en este estudio se complementaron con los datos de seguridad de varios estudios posteriores de Fase II que muestran que vafidemstat es generalmente seguro y bien tolerado en una amplia gama de perfiles de pacientes. Este gran paquete de datos de seguridad está actualizado para más de 400 personas de diferentes edades y condiciones a las que se les administraron exposiciones de vafidemstat que van desde un día hasta dos años. La ausencia de alertas de seguridad sugiere que vafidemstat se tolera bien, a diferencia de muchas de las alternativas terapéuticas actuales, que generalmente provocan efectos secundarios desfavorables, incluidos síntomas extrapiramidales, sedación o aumento de peso y, por lo tanto, vafidemstat parece tener potencial para desarrollarse en una amplia gama de enfermedades del sistema nervioso.

Vafidemstat en la agresividad / Ensayo clínico de fase IIa REIMAGINE

Vafidemstat ha demostrado corregir los déficits de memoria y las alteraciones del comportamiento, incluidos el déficit de interacción social y la exacerbación de la agresión, en varios modelos preclínicos. Tal y como se mencionaba anteriormente en el presente Documento de Registro al hablar de "Vafidemstat", en 2018 y 2019, ORYZON llevó a cabo un ensayo en cesta de fase IIa, monocéntrico, abierto y de un solo brazo (REIMAGINE), destinado a evaluar la seguridad y la eficacia de vafidemstat sobre la agresividad en pacientes adultos con TLP, TDAH y TEA. En REIMAGINE participaron 30 pacientes (11 con TDAH, 12 con TLP y 7 con TEA), seleccionados por su agitación o agresividad significativa o persistente, que perturbaba su vida cotidiana o ponía al paciente en peligro, durante al menos tres días a la semana, durante al menos cuatro semanas antes del ensayo. Los pacientes fueron tratados con 1,2 mg/día durante cinco días a la semana con vafidemstat durante ocho semanas, seguido de un período de seguimiento de seguridad de cuatro semanas. El cumplimiento del tratamiento se controló mediante parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. El estudio demostró que vafidemstat era seguro y bien tolerado, sin que se observaran anomalías clínicamente significativas relacionadas con el fármaco.

El efecto de vafidemstat sobre la agresión arrojó mejoras estadísticamente significativas en los datos agregados (todos los pacientes independientemente de su enfermedad), así como para cada uno de los tres grupos de enfermedades o cohortes, TLP, TEA y TDAH, independientemente. Además de la reducción de la agresividad, vafidemstat también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, utilizada para evaluar el funcionamiento general del paciente, tanto en los datos agregados como en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en las escalas específicas de la enfermedad, especialmente la BPDCL en los pacientes con TLP. Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

Vafidemstat en el Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) / Ensayo clínico de fase IIb PORTICO

El TLP es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por patrones generalizados de inestabilidad afectiva, alteraciones de la imagen de sí mismo, inestabilidad de las relaciones interpersonales, marcada impulsividad y comportamiento suicida (ideación e intento de suicidio), que causan un importante deterioro y angustia en la vida del individuo. Los pacientes con TLP sufren una morbilidad considerable que complica la atención médica en comparación con otros individuos.

La prevalencia a lo largo de la vida del TLP es de aproximadamente el 5,9% y la prevalencia puntual del TLP es del 1,6%, pero puede llegar al 20% entre los pacientes psiquiátricos. A pesar del continuo aumento de la prevalencia del TLP, hasta la fecha de este Documento de Registro no se ha aprobado ningún tratamiento farmacológico. Se están realizando varios ensayos clínicos sobre entidades químicas existentes y nuevas para el tratamiento del TLP. El mercado actual de tratamientos para el TLP supera los 1.000 millones de dólares americanos, y los antipsicóticos (recetados fuera de indicación) dominan el mercado.

El estudio REIMAGINE demostró que vafidemstat era capaz de reducir significativamente la agitación-agresión de los pacientes con TLP y de mejorar su estado general, medido por la escala validada BPDCL.

Creemos que existe una importante oportunidad de mercado en este ámbito y hemos iniciado un estudio de fase IIb denominado PORTICO, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat en una población adulta con TLP. PORTICO es un ensayo de fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y adaptado, de 14 semanas de duración, que prevé reclutar a unos 188 pacientes en dos brazos. El estudio está aprobado en Alemania, Bulgaria, España, Estados Unidos y Serbia, y hemos estado reclutando activamente desde el primer semestre de 2021. El estudio tiene dos variables de evaluación primarias e independientes de la eficacia: (i) la evaluación de la diferencia en la impresión clínica global-gravedad centrada en la agitación/agresión (CGI-S A/A) desde el inicio hasta una semana específica, entre el brazo de tratamiento activo y el brazo de placebo, y (ii) la evaluación de la diferencia en el BPDCL, desde el inicio hasta una semana específica, entre el brazo de tratamiento activo y el brazo de placebo. El ensayo también explorará una colección múltiple de resultados secundarios y exploratorios.

En los sucesivos análisis de seguridad realizados por el Comité de Monitorización de Datos independiente de PORTICO, no se notificaron acontecimientos adversos graves. Se notificaron pocas reacciones adversas en pacientes tratados con vafidemstat o con placebo, la mayoría de ellas leves y ninguna notificada como grave, sin que ninguna provocara la interrupción del tratamiento o la retirada del paciente del estudio. En los sucesivos análisis realizados, el Comité de Monitorización de Datos independiente de PORTICO tras revisar los datos de seguridad disponibles determinó que el ensayo debía continuar. Los datos de seguridad de PORTICO están alineados con los datos de seguridad agregados obtenidos en 7 ensayos clínicos de vafidemstat completados, en los que más de 300 sujetos han sido tratados con el fármaco.

La Sociedad anunció en el mes de marzo de 2023 el resultado positivo del análisis provisional planificado y preespecificado de este ensayo PORTICO. Estos resultados fueron determinados por un Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC) que se reunió el jueves 30 de marzo de 2023. Basándose en el análisis provisional planificado de los primeros 90 participantes que completaron el tratamiento, se determinó que el ensayo era No-fútil. Basándose en los datos de eficacia y seguridad, el Comité Independiente de Supervisión de

Datos recomendó la continuación del ensayo sin modificaciones ni necesidad de incrementar el número inicialmente planeado de pacientes a reclutar.

Vafidemstat en la esquizofrenia / Ensayo clínico de fase IIb EVOLUTION

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave y debilitante que tiene tres presentaciones clínicas principales: síntomas positivos (alucinaciones y delirios), síntomas negativos (anhedonia y retraimiento social) y síntomas asociados al deterioro cognitivo. La esquizofrenia se asocia a un mayor riesgo de suicidio y de mortalidad prematura. El inicio habitual de la enfermedad se produce en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta, lo que da lugar a un deterioro social y laboral a largo plazo. Se calcula que la prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es de aproximadamente el 1%, lo que supone una enorme carga sanitaria con unos costes anuales estimados en más de 150.000 millones de dólares en Estados Unidos. Se ha descrito que los síntomas asociados al deterioro cognitivo son la causa principal de la discapacidad funcional y la mala calidad de vida en la esquizofrenia, con pacientes que presentan deterioros de moderados a graves, que aparecen antes de la aparición de la psicosis.

Actualmente no hay terapias conductuales o farmacológicas aprobadas para tratar el deterioro cognitivo ni los síntomas negativos en la esquizofrenia. La búsqueda de nuevos tratamientos para la esquizofrenia ha sido intensa, con claros avances en el tratamiento de los síntomas positivos, donde los medicamentos antipsicóticos reducen las alucinaciones y los delirios. Sin embargo, sólo el 15-20% de los pacientes con esquizofrenia y psicosis relacionadas se recuperan. A pesar de la eficacia del tratamiento antipsicótico en algunos pacientes, sus efectos secundarios (sedación, aumento de peso, síntomas extrapiramidales) suelen llevar a la interrupción del tratamiento. El 60,5% de los pacientes ambulatorios con esquizofrenia tratados con antipsicóticos padecen uno o más síntomas negativos y estos síntomas son en parte responsables de gran parte del deterioro psicosocial del paciente.

El tamaño del mercado es considerable, de unos 7.000 millones de dólares americanos, dominado en gran medida por los antipsicóticos inyectables de acción prolongada.

ORYZON entiende que existe una importante oportunidad de mercado en este espacio y a estos efectos ha iniciado un estudio de fase II denominado EVOLUTION, que es un ensayo de fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y adaptable de 24 semanas de duración para evaluar la eficacia de vafidemstat en los síntomas negativos y el deterioro cognitivo asociados a la esquizofrenia. El estudio tiene dos objetivos primarios independientes (i) evaluar el efecto de vafidemstat en los síntomas negativos de la esquizofrenia en pacientes adultos y (ii) evaluar el efecto de vafidemstat en el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia en pacientes adultos. Como objetivos secundarios, el estudio pretende evaluar el efecto de vafidemstat sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, sobre el deterioro funcional y una variedad de otras medidas en pacientes adultos con esquizofrenia. El estudio planea reclutar a 100 pacientes, 50 en cada brazo, y tendrá un análisis intermedio para evaluar la futilidad y la potencia estadística. El estudio se está llevando a cabo en Europa (España) y está en proceso de reclutamiento activo.

Vafidemstat en el síndrome de Kabuki / Ensayo clínico de fase I/III HOPE

El síndrome de Kabuki es un trastorno genético hereditario autosómico causado por mutaciones heterocigotas de pérdida de función en cualquiera de los dos genes con funciones complementarias: KMT2D en el cromosoma 12 humano (para el síndrome de Kabuki

tipo I que representa más del 70% de todos los pacientes con síndrome de Kabuki) o la demetilasa específica de lisina 6A. El síndrome de Kabuki se caracteriza por anomalías congénitas que afectan al desarrollo y a la función de múltiples sistemas corporales, y que a menudo se manifiestan como una alteración del crecimiento mental y físico y anomalías craneofaciales, viscerales, inmunológicas y esqueléticas, entre una amplia variedad de otras anomalías.

La hipótesis de que la inhibición de la LSD1 puede restablecer el estado metilado desequilibrado en el cerebro en condiciones patológicas ha sido demostrada recientemente por investigadores de la Universidad John Hopkins utilizando un modelo de ratón Kabuki con un gen MLL2 de histona metil transferasa (KTM2D) mutado. En estos ratones KO, el número de marcas de metilación de las histonas se reduce significativamente en el hipocampo. Cuando los animales se tratan con un inhibidor de la LSD1, los niveles de metilación de las histonas del hipocampo se recuperan a niveles normales.

Los mismos investigadores de la Universidad Johns Hopkins demostraron que la inhibición de la LSD1 no sólo restablecía el equilibrio de metilación en el hipocampo de los animales, sino también la neurogénesis y los déficits de memoria en los animales adultos. También restauraba la morfología neuronal normal y los cambios globales en la expresión génica. Por último, el tratamiento con inhibidores de la LSD1 rescataba la capacidad de aprendizaje visoespacial y los defectos de memoria y normalizaba los defectos inmunitarios y la esplenomegalia en los animales.

La prevalencia del síndrome de Kabuki se estima en uno de cada 32.000 nacidos vivos. Esto representa una prevalencia de 3.000 y 3.500 pacientes en los Estados Unidos y la UE, respectivamente, que son menores de 25 años y están afectados por este síndrome. Actualmente no existe ningún tratamiento aprobado para esta enfermedad.

Hemos estado trabajando con los principales líderes de opinión y partes interesadas de la comunidad del síndrome de Kabuki y hemos identificado una oportunidad para explorar la importancia clínica de vafidemstat en estos pacientes. Esperamos iniciar un ensayo de fase I/II en niños mayores de 12 años y adultos jóvenes, denominado HOPE, que será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que explorará la seguridad y la eficacia de vafidemstat en la mejora de varias deficiencias descritas en estos pacientes.

La compañía, en un gesto de prudencia, ha decidido posponer unos meses el inicio de este ensayo en un esfuerzo por priorizar sus recursos financieros en un contexto de unos mercados financieros internacionales adversos, asegurándose de salvaguardar los recursos necesarios para finalizar el ensayo de Fase IIb PORTICO con vafidemstat en TLP que es el próximo y mayor punto de creación de valor esperado por la compañía en el corto plazo. Esta lectura, como se describe más adelante, está prevista en Dic-2023/1Q-2024 y en ese momento la compañía podrá refocalizar sus recursos en los otros ensayos.

A la fecha de este Documento de Registro, estamos perfeccionando el diseño del estudio HOPE con líderes de opinión clave, expertos en regulación de enfermedades raras y otras partes interesadas. Tenemos previsto iniciar un diálogo con la FDA para asegurarnos de que incluimos en el diseño del ensayo las opiniones del organismo regulador. Esperamos solicitar el IND a la FDA para este ensayo clínico en 2023 y el ensayo se realizaría en varios hospitales de Estados Unidos y posiblemente en Europa iniciando previsiblemente su reclutamiento en 2024. Teniendo en cuenta los precedentes de la FDA y la EMA en enfermedades raras y trastornos

del SNC, creemos que, si HOPE produce mejoras clínicas relevantes, este estudio podría ser un primer elemento de base para una aprobación acelerada en la UE y los Estados Unidos.

Vafidemstat en la esquizofrenia relacionada con la deficiencia de SETD1A

La desregulación epigenética, específicamente en la vía de metilación de la histona H3K4, es un mecanismo importante en la patogénesis de la esquizofrenia. Recientemente, se han notificado mutaciones raras en SETD1A, un gen que codifica la H3K4 trimetiltransferasa en algunos pacientes con esquizofrenia. SETD1A es el gen cuya mutación por pérdida de función se considera la causa principal de los síntomas de la esquizofrenia, al menos en estos pacientes. Un amplio estudio internacional de secuenciación genética de más de 4.000 personas diagnosticadas de esquizofrenia y más de 9.000 controles descubrió que las raras mutaciones naturales de pérdida de función en SETD1A se asocian a grandes aumentos del riesgo de esquizofrenia.

Las estimaciones de la prevalencia de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos relacionados en Estados Unidos oscilan entre el 0,25% y el 0,64%. Esto representaría un mercado de SETD1A de unos 7.000-20.000 pacientes en los Estados Unidos y de 9.500-24.000 pacientes en la UE-27.

Un modelo animal en el que se elimina una copia del gen SETD1A mediante un sistema inducible, produce un fenotipo similar al de los pacientes humanos con esquizofrenia. En este modelo, los inhibidores de LSD1 son capaces de revertir la morfología deficiente en las neuronas del córtex prefrontal, restaurar las ramificaciones axonales, rescatar la capacidad de las neuronas para realizar una correcta navegación axonal y restaurar el comportamiento normal del animal y la memoria de corto plazo. Para explorar la traducción clínica de estos hallazgos, hemos iniciado una colaboración en medicina de precisión en esquizofrenia con investigadores de la Universidad de Columbia. El grupo de Psiquiatría de Precisión de Columbia está llevando a cabo un estudio piloto para caracterizar el perfil psicométrico de 60 individuos para determinar sus diferentes grados de deterioro cognitivo. Este estudio servirá para informar sobre la posibilidad de actuar sobre la proteína reguladora SETD1A mediante la inhibición de LSD1 y sobre los mejores criterios de valoración para un posible futuro estudio clínico con vafidemstat.

La compañía, en un gesto de prudencia, ha decidido posponer temporalmente la posibilidad de promover este ensayo adicional en un esfuerzo por priorizar sus recursos financieros en un contexto de unos mercados financieros internacionales adversos, asegurándose de salvaguardar los recursos necesarios para finalizar el ensayo de Fase IIb PORTICO con vafidemstat en TLP que es el próximo y mayor punto de creación de valor esperado por la compañía en el corto plazo. Esta lectura, como se describe más adelante, esta prevista en Dic-2023/1Q-2024 y en ese momento la compañía podrá refocalizar sus recursos en los otros ensayos.

Visión general del desarrollo clínico de Vafidemstat: Otras indicaciones exploratorias en el SNC

Además de los ensayos clínicos mencionados, la empresa está evaluando la posibilidad de realizar ensayos exploratorios en otros trastornos del SNC para evaluar la seguridad de vafidemstat en estas poblaciones de pacientes y determinar una prueba de acción farmacológica en estas patologías.

Vafidemstat en el trastorno del espectro autista (TEA) SHANK3

La mutación del gen SHANK3 está fuertemente vinculada a un grave trastorno del neurodesarrollo denominado síndrome de Phelan McDermid (PMS) y al TEA esporádico. El PMS es un trastorno genético que implica una delección o mutación del extremo del cromosoma 22 que produce una pérdida del gen SHANK3. Se cree que la incapacidad de la única copia funcional de SHANK3 para producir suficiente proteína SHANK3 para un funcionamiento normal (haploinsuficiencia) puede ser responsable de la mayoría de los síntomas neurológicos (retraso en el desarrollo y ausencia de habla) asociados a este trastorno. Se estima que el 1% de las personas con autismo tienen PMS, lo que significa que uno de cada 8.000-15.000 individuos (incluyendo las delecciones del 22q13.3 y las variantes del gen SHANK3) tiene PMS.

Experimentos recientes en ratones en los que se "reexpresa" el gen SHANK3 en diferentes ventanas temporales muestran que en los animales juveniles muchas deficiencias o disfunciones son reversibles, incluyendo a nivel molecular, la sinapsis, la densidad de espinas en el estriado, la neurotransmisión sináptica cortical-estriatal y también el comportamiento. Este es un ejemplo de cómo funciona la plasticidad en modelos de ratón jóvenes y adultos, y señala que existe la posibilidad de una ventana terapéutica postnatal que puede ser beneficiosa para los pacientes humanos. Se ha descrito que la inhibición de LSD1 también produce mejoras significativas en ratones juveniles deficientes en SHANK3 que presentan déficits sociales similares a los del autismo humano.

El Instituto de Genética Médica y Molecular ("**INGEMM**") del Hospital Universitario La Paz de Madrid ha identificado la mutación SHANK3 en aproximadamente 200 pacientes españoles y latinoamericanos de PMS en los últimos años. Oryzon ha realizado una colaboración con el INGEMM para establecer el estado basal cognitivo, conductual y funcional de un conjunto de estos pacientes. Este estudio preliminar nos ha permitido caracterizar las diferentes tipologías de pacientes y sus resultados fueron presentados en un congreso internacional. Estos datos podrían servir de base para un potencial posterior estudio clínico con vafidemstat en pacientes con PMS. Además, la empresa está colaborando con el Centro Seaver de Investigación y Tratamiento del Autismo de la Escuela de Medicina Icahn del Hospital Mount Sinai de Nueva York.

La compañía, en un gesto de prudencia, ha decidido posponer de forma temporal el inicio de este posible futuro ensayo en un esfuerzo por priorizar sus recursos financieros en un contexto de unos mercados financieros internacionales adversos, asegurándose de salvaguardar los recursos necesarios para finalizar el ensayo de Fase IIb PORTICO con vafidemstat en TLP que es el próximo y mayor punto de creación de valor esperado por la compañía en el corto plazo. Esta lectura, como se describe más adelante, está prevista en Dic-2023/1Q-2024 y en ese momento la compañía podrá refocalizar sus recursos en los otros ensayos.

Vafidemstat en la Enfermedad de Alzheimer (EA)

La agitación y la agresividad son frecuentes en la enfermedad de Alzheimer y en los pacientes con demencia, y reducen la calidad de vida de los pacientes y de los cuidadores, siendo el primer motivo de institucionalización en residencias. Para explorar la capacidad de vafidemstat para reducir la agitación de los pacientes y la carga de los cuidadores, llevamos a cabo REIMAGINE-AD, un estudio de fase IIa abierto y unicéntrico que evaluó la eficacia de vafidemstat para reducir la agresividad en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada/grave. Los criterios de inclusión incluían agitación/agresión significativa o persistente. La eficacia se analizó después de dos y seis meses de tratamiento, y a los 12 meses para algunos pacientes. Las escalas utilizadas para medir la agitación-agresión fueron la CGI

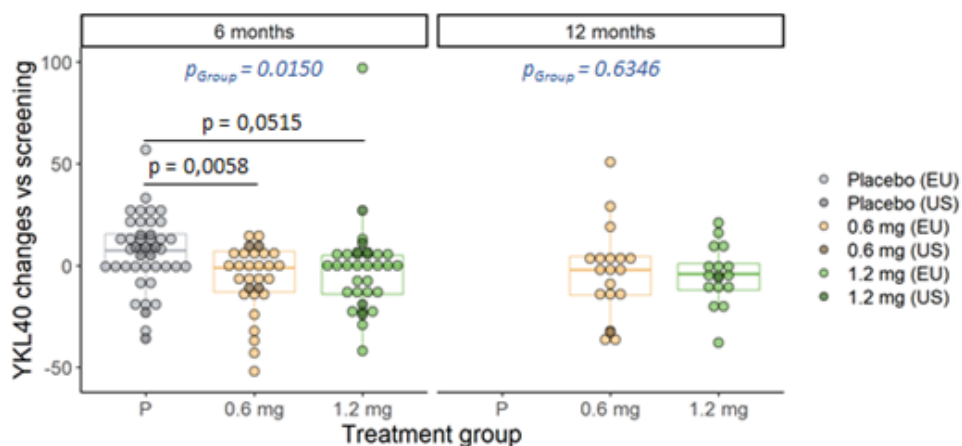
y la subescala NPI-A/A, y también la escala del Índice de Agresión de Cohen Mansfield. La carga del cuidador se midió con la Entrevista de Carga de Zarit, uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la carga del cuidador en la clínica y la investigación. Los resultados de REIMAGINE-AD proporcionaron un apoyo adicional a la eficacia de vafidemstat, produciendo una mejora estadísticamente significativa en la agitación y la agresividad relacionadas con la enfermedad de Alzheimer y una disminución de la carga del cuidador. Los datos de la extensión a largo plazo de 12 meses respaldan el potencial de vafidemstat como tratamiento sostenido a largo plazo de la agitación y la agresividad relacionadas con la enfermedad de Alzheimer.

Vafidemstat también ha demostrado corregir los déficits de memoria en varios modelos preclínicos como los ratones SAMP8, un modelo no transgénico de envejecimiento acelerado, que presenta varias características que recuerdan a la enfermedad de Alzheimer, y en el modelo de ratones R6/1 de la enfermedad de Huntington. Otros inhibidores de la LSD1 han demostrado mejorar los déficits de memoria en otros modelos de ratón de psicosis, esquizofrenia y síndrome de Kabuki.

Se desconoce la etiología de los trastornos neurodegenerativos esporádicos, como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple ("**EM**"), pero se ha descrito que su progresión contiene un componente inflamatorio. Para evaluar el potencial de vafidemstat en la enfermedad de Alzheimer, se diseñó un ensayo clínico exploratorio, denominado ETHERAL, que era un ensayo de fase IIa, doble ciego y controlado con placebo, que incluía mediciones clínicas que evaluaban el estado cognitivo, la función y la calidad de vida, así como biomarcadores del líquido cefalorraquídeo ("**LCR**") y proteómica. El criterio de valoración primario era la seguridad y, aunque el estudio no tenía la potencia (número de pacientes) necesaria, ETHERAL midió los beneficios sintomáticos y los potenciales beneficios modificadores de la enfermedad mediante escalas de cognición. Se reclutó a un total de 140 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y moderada en Europa y Estados Unidos. Vafidemstat fue seguro y bien tolerado, con sólo dos acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco notificados en el brazo de placebo y otros dos acontecimientos adversos graves notificados en los brazos de tratamiento. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el número de abandonos, acontecimientos adversos o acontecimientos adversos graves entre los brazos del estudio. Vafidemstat redujo los niveles de LCR de YKL-40, un bien descrito biomarcador inflamatorio. Los niveles de LCR de NFL, un marcador de daño neuronal, también mostraron una tendencia a la reducción con el tratamiento.

Como era anticipable teniendo en cuenta el número de participantes, el análisis de los datos no mostró un efecto del tratamiento con vafidemstat en las escalas clínicas de cognición en comparación con el placebo. Sin embargo, el hallazgo de que vafidemstat redujo significativamente los niveles de LCR del marcador inflamatorio YKL40 en pacientes humanos con enfermedad de Alzheimer fue, junto con una reducción de este biomarcador observada previamente en experimentos con ratones (cerebro y médula espinal en el modelo de EM de encefalomiелitis autoinmune experimental ("**EAE**")), la primera prueba farmacológica de concepto de que vafidemstat produce una respuesta antiinflamatoria en el compartimento del SNC de pacientes afectados por una enfermedad neurodegenerativa.

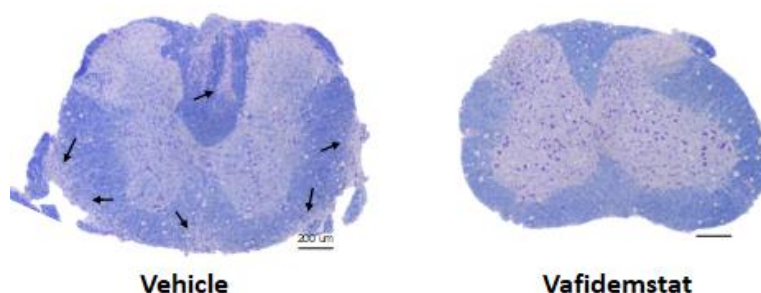
El diagrama siguiente muestra algunos resultados del ensayo ETHERAL.



Vafidemstat en la esclerosis múltiple (EM)

La EM es una enfermedad discapacitante del cerebro y la médula espinal (sistema nervioso central). En la EM, el sistema inmunitario ataca la vaina protectora (mielina) que recubre las fibras nerviosas y provoca problemas de comunicación entre el cerebro y el resto del organismo. A la larga, la enfermedad puede causar daños permanentes o el deterioro de los nervios. En modelos de EM en ratones, como el modelo de EAE y el modelo del virus de la encefalomiелitis murina de Theiler ("TMEV"), vafidemstat mostró una fuerte capacidad antiinflamatoria mejorando la puntuación clínica en los modelos de EM que tienen un componente de crónica y progresiva, reduciendo la desmielinización, inhibiendo la neuroinflamación local, bloqueando la infiltración inflamatoria y reduciendo la respuesta autoinmune en los modelos de EAE y TMEV. Vafidemstat demostró además ser neuroprotector, restaurando la integridad axonal en el modelo de TMEV y en un modelo de excitotoxicidad por glutamato in vitro.

El diagrama siguiente muestra la capacidad antiinflamatoria de vafidemstat:



Para evaluar el potencial de vafidemstat en la EM, se diseñó un ensayo clínico piloto exploratorio, denominado SATEEN, que fue un estudio de fase IIa, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos y de 36 semanas de duración en grupos paralelos, para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de vafidemstat en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente ("EMRR") y esclerosis múltiple secundaria progresiva ("EMSP"). Los resultados de este estudio se presentaron en el marco del 37º Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple,ECTRIMS-2021, que se celebró del 13 al 15 de octubre de 2021. El tratamiento a largo plazo con vafidemstat fue

seguro y bien tolerado, con pacientes tratados con el fármaco hasta 2 años. SATEEN era un ensayo piloto, a pequeña escala, y no tenía potencia estadística para obtener datos concluyentes sobre la eficacia y, por tanto, no se observaron diferencias significativas entre los brazos en los parámetros de eficacia de la enfermedad. Sin embargo, se observó una prometedora actividad farmacodinámica antiinflamatoria en la mayoría de los pacientes tratados con vafidemstat en comparación con placebo.

Resumen del desarrollo clínico de vafidemstat: COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) puede provocar una respuesta inmunitaria exacerbada responsable de una rápida progresión hacia el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), una complicación grave y a menudo mortal. Se ha informado de que, *ex vivo*, la inhibición de LSD1 controla la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias en las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes con COVID-19 grave. Vafidemstat ha demostrado ser seguro en poblaciones ancianas y frágiles y tener propiedades inmunomoduladoras que pueden ser de interés en el tratamiento del SDRA.

ESCAPE fue un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico que tenía como objetivo evaluar la eficacia y la tolerabilidad de vafidemstat en combinación con el tratamiento estándar para prevenir el SDRA en 60 pacientes adultos de COVID-19. El ensayo también pretendía evaluar la respuesta inmunitaria inducida por COVID-19 y caracterizar el efecto del tratamiento con vafidemstat. El tratamiento fue bien tolerado. En cuanto a la eficacia en el control de la enfermedad, la inhibición de LSD1 por vafidemstat produjo efectos significativos en la respuesta inmunitaria inducida por la infección por COVID-19, tanto en términos de poblaciones de células inmunitarias circulantes como de mediadores inflamatorios, incluidas las citocinas y las quimiocinas. Además, también se observaron distintos cambios en la frecuencia de varias poblaciones de células inmunitarias circulantes, que afectaron significativamente a los subconjuntos de células T CD4+, lo que revela que vafidemstat, en combinación con el tratamiento estándar, podría ayudar a controlar la activación de las células T, que se ha demostrado previamente que es elevada en los pacientes con neumonía por COVID-19.

ORYZON entiende que existe la oportunidad de desarrollar vafidemstat como un medicamento de ayuda concomitante seguro para controlar una respuesta inmunitaria excesiva a la infección por COVID-19 en pacientes graves sin agotar la inmunidad natural. Sin embargo, nuestra especialización es la oncología y las indicaciones del SNC, y adoptaremos una visión oportunista para desarrollar el activo en esta indicación dependiendo de un evento de potencial alianza y de las discusiones asociadas. A fecha de la redacción del presente documento, la compañía no tiene previsto continuar el desarrollo del fármaco en enfermedades virales infecciosas como el COVID-19 u otras. La compañía ya reportó en su día que, por prudencia, no se realizarían activaciones en el balance por las actividades clínicas en este dominio.

Otros programas de desarrollo en fase inicial

Además de iadademstat y vafidemstat, hemos emprendido un tercer proyecto de desarrollo para determinar el potencial de otras moléculas inhibitoras de LSD1 en fase avanzada de desarrollo para el tratamiento de trastornos oncológicos y no oncológicos. Los avances en estas actividades condujeron al programa ORY-3001, un inhibidor selectivo de la LSD1.

En 2017, en colaboración con el laboratorio del Dr. Donald Lavelle en el Departamento de Medicina de la Universidad de Illinois en Urbana-Champaign, realizamos investigaciones sobre el posible uso clínico de ORY-3001. Presentamos datos preliminares de eficacia preclínica de ORY-3001 en un modelo de anemia falciforme en diversos congresos especializados.

La anemia falciforme es una enfermedad genética en la que el gen de la hemoglobina adulta es defectuoso, lo que produce corpúsculos rojos de forma anormal. Los glóbulos tienen forma de hoz y funcionan mal, provocando anemia, y pueden obstruir los vasos sanguíneos, lo que provoca microinfartos que causan falta de oxígeno en los tejidos, dolor agudo y lesiones orgánicas.

La inhibición de la LSD1 aumenta la expresión de los genes de hemoglobina fetal no mutantes y puede sustituir la función de los genes adultos defectuosos, provocando una mejora general. La administración oral de ORY-3001 aumenta la hemoglobina fetal hasta 10 veces en ratones transgénicos con anemia falciforme y aumenta los niveles de reticulocitos fetales hasta un 300%, lo que puede compensar la anemia. En los babuinos, el aumento de los reticulocitos fetales es aún mayor, hasta 8 veces por encima de los niveles iniciales. Estos y otros datos disponibles confirman que la inhibición de la LSD1 con ORY-3001 es una alternativa prometedora para la anemia falciforme. A pesar de los prometedores datos obtenidos en este ensayo, no hemos expresado oficialmente nuestra decisión sobre la enfermedad no oncológica para la que se desarrollará clínicamente ORY-3001.

Como se ha indicado previamente, ORYZON está inmerso también en el descubrimiento y desarrollo preclínico de otras pequeñas moléculas dirigidas a histonas deacetilasas, en concreto la histona deacetilasa 6 ("**HDAC-6**"). Fruto de este programa la Sociedad ha nominado recientemente el compuesto ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC-6, como candidato preclínico para su desarrollo clínico en esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Charcot-Marie Tooth (CMT). Este compuesto es un inhibidor de la HDAC-6 con una farmacología excelente y una selectividad muy alta frente a otras clases de HDAC, lo que se traduce en un perfil de seguridad notable que evita la hematoxicidad. El compuesto presenta fuertes propiedades antiinflamatorias y datos in vivo positivos en modelos inflamatorios.

En 2022, Oryzon y la CMT Research Foundation (CMTRF), una organización estadounidense sin ánimo de lucro dirigida por pacientes y centrada en ofrecer tratamientos y curas para la CMT, firmaron un acuerdo para explorar el potencial terapéutico de los inhibidores de HDAC-6 de Oryzon en CMT. Bajo el marco de esta colaboración, se llevó a cabo un estudio en un modelo in vivo validado de neuropatía periférica CMT1A que recapitula de forma fiable muchos de los síntomas de esta enfermedad en humanos, en el que ORY-4001 mostró múltiples respuestas positivas.

La CMT es una enfermedad progresiva y degenerativa que afecta a los nervios periféricos. Afecta a 150.000 estadounidenses y más de 3 millones de personas en todo el mundo. Es una de las afecciones más prevalentes entre las enfermedades raras y actualmente carece de tratamientos o curas eficaces. La CMT está causada por diversas mutaciones genéticas. La CMT1A es la forma más prevalente, y representa aproximadamente la mitad de todas las personas con CMT.

El sector biofarmacéutico y su cadena de valor

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

- Ensayo clínico de Fase I: durante dicha fase, el nuevo medicamento se administra usualmente a entre veinte y ochenta sujetos sanos (voluntarios), en dosis cautelosamente crecientes para estudiar la seguridad y la tolerabilidad, conocer su farmacocinética. Este proceso tarda alrededor de un (1) año y medio o incluso dos (2) y, si tiene éxito, dará lugar a la Fase II de ensayos clínicos. En el caso de cáncer u otras enfermedades de riesgo vital sin tratamientos efectivos, la Fase I se puede realizar directamente en pacientes, en cuyo caso en el estudio, además de los aspectos mencionados previamente, se evalúa si es posible y de forma preliminar, la actividad del fármaco.
- Ensayos clínicos de Fase II: durante los ensayos de Fase II, el fármaco se administra usualmente a entre cien y trescientos sujetos que padecen la enfermedad en estudio. El objetivo fundamental de esta Fase es determinar las dosis y las pautas adecuadas para el tratamiento de los enfermos y valorar la eficacia inicialmente. Esta fase suele durar alrededor de dos-tres (2-3) años dependiendo de los estudios y de la falta de alternativas terapéuticas. Esta Fase II se divide, a su vez, en las denominadas Fase IIa (que hace referencia a seguridad en enfermos y a observaciones de eficacia no necesariamente estadísticamente significativas) y Fase IIb (que hace referencia a la búsqueda de la dosis terapéutica óptima y eficacia estadística en enfermos).
- Ensayos clínicos de Fase III: en esta fase, en la que se valorará la seguridad y la eficacia del fármaco de forma definitiva, la población de pacientes a incluir en el estudio será usualmente más numerosa que en la Fase II, pudiendo alcanzarse en ciertas indicaciones cifras de entre mil a tres mil (1.000 - 3.000) pacientes que padecen la enfermedad específica, aunque en las indicaciones que explora Oryzon, estas cifras son substancialmente menores. Normalmente se realiza en diferentes centros sanitarios y de diferentes países para garantizar diferentes poblaciones. En enfermedades poco frecuentes, el número de pacientes a incluir en el estudio puede ser sustancialmente menor. Los médicos-investigadores realizan un seguimiento intensivo de sus pacientes para determinar los posibles efectos adversos y determinar si hay otros efectos secundarios no descritos anteriormente. Esta fase confirmará de forma estadística y científica si el medicamento es eficaz y seguro y suele realizarse a lo largo de dos (2) a tres (3) años. En un fármaco nuevo bastará con probar su eficacia y su seguridad, en un fármaco que se dirija a enfermedades de las que los pacientes ya son tratados con otros

fármacos pre-existentes, deberá demostrarse su superioridad en la eficacia con igual o mayor seguridad o, al menos, una eficacia equivalente con mayor seguridad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1.2. Cambios significativos que hayan afectado a las operaciones del emisor y a sus principales actividades desde el final del periodo al que correspondan los últimos estados financieros auditados publicados, en particular:

a) Indicación de todos los nuevos productos y servicios significativos que se hayan introducido;

Desde el 31 de diciembre de 2022 hasta la fecha de publicación de este Documento de Registro no se han introducido nuevos productos ni servicios significativos.

b) El avance del desarrollo de nuevos productos o servicios en la medida en que hayan sido revelados públicamente;

Desde el 31 de diciembre de 2022 hasta la fecha de publicación de este Documento de Registro no se ha revelado públicamente ningún avance en el desarrollo de nuevos productos ni servicios, a excepción de la nominación de ORY-4001 como candidato preclínico para su desarrollo en enfermedades del Sistema nervioso periférico como CMT o ELA (véase "Otros programas de desarrollo en fase inicial" del apartado 5.1 del Documento de Registro así como el apartado 13.1 del Documento de Registro que contiene una síntesis de la información revelada durante los últimos doce meses).

c) Cualquier cambio importante en el marco regulador del emisor desde el periodo al que correspondan los últimos estados financieros auditados publicados.

Desde el 31 de diciembre de 2022 hasta la fecha de publicación de este Documento de Registro no se ha producido ningún cambio importante en el marco regulador de la Sociedad.

5.2. Inversiones

5.2.1. Descripción de las inversiones importantes realizadas por el emisor desde la fecha de los últimos estados financieros publicados y que están en curso y/o en relación con las que ya se han asumido compromisos firmes, junto con la fuente de financiación prevista.

Desde el 31 de diciembre de 2022 hasta la fecha de publicación de este Documento de Registro no se ha realizado ninguna inversión importante en curso ni en relación con las que

ya se hayan asumido compromisos firmes, distintos al nivel de actividad recurrente que viene desarrollando la Sociedad.

6. INFORMACIÓN SOBRE TENDENCIAS

6.1. Descripción de tendencias:

6.1.1. Tendencias recientes más significativas de la producción, las ventas y el inventario, así como de los costes y los precios de venta desde el final del último ejercicio hasta la fecha del Documento de Registro;

Desde el final del ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2022 y hasta la fecha del presente Documento de Registro, no se han producido cambios que pudiesen considerarse relevantes en cuanto a producción, ventas e inventarios, al encontrarse los productos de la Sociedad en fase de desarrollo previa a comercialización.

6.1.2. Cualquier cambio significativo en los resultados financieros del grupo desde el final del último ejercicio del que se haya publicado información financiera hasta la fecha del Documento de Registro, o proporciónese la oportuna declaración negativa.

Desde el final del ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2022 y hasta la fecha del presente Documento de Registro, no se han producido cambios significativos en los resultados financieros de la Sociedad.

6.1.3. Información sobre cualquier tendencia conocida, incertidumbres, demandas, compromisos o hechos que puedan razonablemente tener un efecto importante en las perspectivas del emisor, por lo menos durante el actual ejercicio.

Los principales factores que podrían tener una incidencia en las perspectivas de la Sociedad son aquellos contenidos en los Factores de Riesgo del presente Documento de Registro.

7. PREVISIONES O ESTIMACIONES DE BENEFICIOS

A la fecha del presente Documento de Registro, Oryzon no tiene publicadas previsiones o estimaciones de beneficios pendientes (vigentes y no vigentes).

8. ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN, DE GESTIÓN Y DE SUPERVISIÓN, Y ALTA DIRECCIÓN

8.1. Nombre, dirección profesional y funciones en el emisor de las siguientes personas, con indicación de las principales actividades que desarrollan al margen del emisor, cuando dichas actividades sean significativas con respecto a ese emisor

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

Los Estatutos Sociales de ORYZON disponen, en su artículo 10, que la Sociedad estará administrada por un Consejo de Administración que estará compuesto por un número mínimo de cinco (5) y un máximo de doce (12) miembros.

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

Nombre	Cargo	Carácter	Domicilio profesional
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	Presidente	Ejecutivo ⁽¹⁾	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
Dña. Tamara Maes	Vicepresidenta Primera	Dominical ⁽²⁾	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. Manuel López-Figueroa	Vocal y Consejero Coordinador	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. José María Echarri Torres	Vocal	Dominical ⁽³⁾	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. Antonio Fornieles Melero	Vocal y Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
D. Ramón Adell Ramón	Vocal y Presidente de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid
Dña. Isabel Aguilera Navarro	Vocal	Independiente	Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid

(1) D. Carlos Buesa ostenta una participación del 8,21% del capital social de la Sociedad.

(2) Dña. Tamara Maes ostenta una participación del 4,69% del capital social de la Sociedad.

(3) En representación de INVEREADY EVERGREEN SCR, S.A. que cuenta con una participación del 2,28% en la Sociedad.

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

El Secretario no consejero del Consejo de Administración es D. Augusto Piñel Rubio y el Vicesecretario no consejero es D. Jacobo Palanca Reh, nombrados por el Consejo de Administración en sus reuniones celebradas el 4 de diciembre de 2014 y 15 de febrero de 2019, respectivamente.

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

D. Carlos Manuel Buesa Arjol:

Fundador de la Sociedad en el año 2000, ha ejercido el cargo de Presidente del Consejo de Administración y Director General de ORYZON desde entonces.

D. Carlos Manuel Buesa Arjol es Doctor en biología por la Universidad de Barcelona, fue investigador posdoctoral becado por la Unión Europea e Investigador Senior en el Instituto Flamenco de Biotecnología (VIB). Ha cursado diversos programas avanzados de finanzas, desarrollo de negocio, comercio internacional y negociación. Asimismo, en 2005 cursó Estudios de Alta Dirección (PADE) en IESE. Ha obtenido el Diploma IC-A del Buen Gobierno Corporativo del Instituto de Consejeros Administradores de España.

En los últimos años ha sido consejero de diferentes compañías biotecnológicas y es socio fundador de MENDELION LIFESCIENCES, S.L. Fue el primer Presidente de la Asociación

Catalana de Bioempresas (CataloniaBio) y ha sido vocal y Vicepresidente en representación de ORYZON en la Junta Directiva de la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO), en varios mandatos hasta diciembre del año 2019. Finalmente, ha sido miembro del Consejo de Administración de INVEREADY SEED CAPITAL y de INVEREADY BIOTECH desde el 7 de septiembre de 2008 y 10 de octubre de 2012, respectivamente hasta junio de 2021.

Dña. Tamara Maes:

Doctora en biotecnología (rama genética) por la Universidad de Gante (Bélgica). Dña. Tamara Maes es fundadora de la Sociedad en el año 2000 y Directora Científica de la misma desde su fundación hasta 31 enero de 2021, es miembro del Consejo de Administración de la Sociedad desde su fundación, Vicepresidenta Primera del mismo, y Presidenta del Consejo Científico Asesor de ORYZON desde febrero 2021.

Asimismo, Dña. Tamara Maes es administradora única de MENDELION LIFESCIENCES, S.L., fue miembro del Consejo Asesor Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) desde el 20 de enero de 2009 hasta el 22 de enero de 2013, forma parte del Scientific Review Board de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF) desde 2016 y colabora dentro del programa de mentorización de nuevos emprendedores "CaixaImpulse" desde el 1 de septiembre de 2015.

D. Manuel López-Figueroa:

El Dr. López-Figueroa es el Director de Operaciones de IMIDomics Inc. IMIDomics centra su actividad en el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

Además, el Dr. López-Figueroa es el Coordinador Científico del Consorcio Pritzker de Investigación de Trastornos Neuropsiquiátricos, un Consorcio de investigación colaborativa compuesta por un grupo de líderes en psiquiatría, neurociencia y genética de la Universidad de Stanford, la Universidad de Michigan, la Universidad de Cornell, la Universidad de California en Irvine, y el Instituto HudsonAlpha de Biotecnología.

Asimismo, el Dr. López-Figueroa es Consejero en el Fondo de Inversiones de San Francisco Bay City Capital, al que se incorporó en 2001 y ha sido Director Ejecutivo. Bay City Capital es una de las principales firmas de inversión en ciencias de la vida del mundo, han invertido en más de 100 empresas y con más de 1.600 millones de dólares de capital bajo gestión.

El Dr. López-Figueroa tiene más de 25 años de experiencia en el campo de la neurociencia, ha ganado numerosos premios durante su carrera de investigación académica y ha publicado extensamente. El Dr. López-Figueroa tiene un doctorado en medicina y cirugía, y una maestría en biología molecular y celular. Completó su trabajo postdoctoral en la Universidad de Michigan y en la Universidad de Copenhague, Dinamarca.

El Dr. López-Figueroa es miembro del consejo de administración de Cantero Therapeutics (una subsidiaria de BridgeBio Pharma), y Zulia. Asimismo, es consejero de Nina Capital.

D. José María Echarri Torres:

Licenciado en Economía y en Ciencias Actuariales y Financieras ambas por la Universidad de Barcelona, y Master en Dirección Financiera por ESADE, ejerció como Director Financiero de

ORYZON de 2003 a 2007, previamente fue el responsable del primer programa integral de creación de empresas tecnológicas desarrollado por una administración española.

Actualmente es Presidente del Grupo Financiero Inveready (y de la sociedad gestora del Grupo, INVEREADY ASSET MANAGEMENT, S.G.E.I.C., S.A.) Asimismo, participa como miembro del Consejo de Administración de más de treinta (30) compañías, en su mayoría del ámbito tecnológico, como GRUPO MASMÓVIL (compañía de la que es Vicepresidente del Consejo), Grupo UVESCO (Supermercados BM y Superamara) ORYZON, ATRYS HEALTH (cotizada en el continuo), AUDAX RENOVABLES, S.A. (cotizada en el mercado continuo, consejero independiente y miembro de la Comisión de Auditoría) o Parlem Telecom (cotizada en el BME Growth).

Antonio Fornieles Melero:

Licenciado en Ciencias Económicas y Empresariales por la Universidad Complutense de Madrid (1981) y Diplomado en Alta Dirección en Gestión Empresarial por el Instituto Internacional San Telmo (Sevilla) (2002). Superó el examen de acceso a la profesión de auditor en 1987, ingresando en el ICJCE.

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

Desde abril de 2017 a junio de 2019, ha sido Presidente del Registro de Expertos Contables, organismo promovido para prestigiar la profesión contable por el ICJCE y el Colegio de Economistas de España. Presidente de la Agrupación territorial 1ª del ICJCE (Madrid y Castilla la Mancha) en el periodo 2007-2013, en el que fue miembro del Consejo Pleno y de la Comisión Permanente del ICJCE nacional.

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

En diciembre de 2019 fue designado Presidente ejecutivo del grupo internacional de servicios aéreos Pegasus Aero Group, responsabilidad que ejerce desde el inicio de 2020.

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

D. Ramón Adell Ramón:

Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y Abogado por la Universidad de Barcelona. Auditor-Censor Jurado de Cuentas y Analista Financiero. Catedrático de Economía de la Empresa (UB). A lo largo de su carrera profesional ha ocupado cargos directivos en diversas

empresas, formando parte del equipo que promovió la creación y desarrollo de los Mercados de Futuros y Opciones en España. Ha publicado diversos libros y numerosos artículos sobre temas relacionados con la economía de la empresa y con la gestión directiva. En 2017 fue investido Académico Correspondiente de la Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras del Instituto de España.

Es miembro del Consejo de Administración de NATURGY ENERGY GROUP, S.A. desde junio de 2010, siendo actualmente el Consejero Dominical y miembro de la Comisión de Auditoría en Naturgy, habiendo sido Presidente de la Comisión de Auditoría desde 2014 hasta 2018. Asimismo, es miembro del Consejo de Administración de POLNE, S.L., ALLIANZ ESPAÑA, S.A. Compañía de Seguros y Reaseguros, S.A. y de FÉNIX DIRECTO, Compañía de Seguros y Reaseguros, S.A., así como miembro del Consejo Asesor de Planeta Formación y Universidades.

Es, además, vicepresidente de la Fundación CEDE y Presidente de Honor de la Asociación Española de Directivos.

Dña. Isabel Aguilera Navarro:

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

En la actualidad es consejera independiente de LAR España Real Estate SOCIMI, S.A, de Making Science, de Clínica Baviera, de la mexicana Cemex y del ente público Canal de Isabel II. Es miembro del Consejo Asesor de Deusto Business School, y del Grupo Omnicom y pertenece al patronato de la Universidad privada Cedeu y de la editorial SM. Es ponente internacional con la Agencia de Conferenciantes Thinking Heads y profesora asociada de ESADE.

Con anterioridad, ha sido miembro independiente del Consejo de Administración de INDRA, BMN (Banco Marenostrum), Aegón España, del consejo del Banco italiano Banca Farmafactoring, de la marroquí Hightech Payment Systems (HPS), del Consejo de Emergencia Contact Center y de la americana Laureate INC. Ha pertenecido a los consejos asesores de la patronal Farmaindustria, de Pelayo Mutua de Seguros, Oracle Iberia y al de Ikor y ha pertenecido al Consejo de APD (Asociación para el Progreso de la Dirección), así como al Consejo Asesor Internacional del Instituto de Empresa (IE Business School). Ha sido también Presidenta del Consejo Social de la Universidad de Sevilla.

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

Ha sido Presidenta de España y Portugal de General Electric, Directora General en España y Portugal de Google INC., Directora General de Operaciones del Grupo NH Hoteles y Consejera Delegada para España, Italia y Portugal de DELL Computer Corporation. Trabajó en Airtel Móvil (actualmente Vodafone) y Hewlett-Packard-Compaq, ocupando diversos cargos de responsabilidad en áreas de ventas y marketing

Miembros de los órganos de gestión o de supervisión

En el seno del Consejo de Administración de la Sociedad hay constituidas una Comisión de Auditoría y Cumplimiento y una Comisión de Nombramientos y Retribuciones.

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

Nombre	Cargo	Naturaleza
D. Antonio Fornieles Melero	Presidente	Independiente
D. Ramón Adell Ramón	Vocal	Independiente
D. José María Echarri Torres	Vocal	Dominical
Dña. Isabel Aguilera Navarro	Vocal	Independiente

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

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

Asimismo, la Sociedad cuenta con un Consejo Científico Asesor Independiente. Dicho Consejo no es un órgano de gobierno ni de supervisión, sino que se trata de un órgano meramente consultivo de apoyo al Consejo de Administración. El Consejo Científico Asesor está compuesto por científicos independientes de reconocido prestigio en las áreas de actividad de la Sociedad y tiene por objeto la valoración del programa científico de ORYZON, su asesoramiento en partes concretas del mismo, la comparación con otros programas competitivos y la detección y consideración de otros posibles riesgos científicos que se vayan produciendo en el transcurso de la actividad de la Sociedad. Debido a la naturaleza de dicho consejo, su composición tiene carácter dinámico, puesto que debe contar con científicos especializados en el área de actividad en la que ORYZON esté desarrollando su cartera de productos en cada momento.

La constitución y normas de composición y funcionamiento del Consejo Científico Asesor no están específicamente previstas en los Estatutos Sociales por tratarse de un órgano meramente consultivo, no obstante, su creación fue aprobada por el Consejo de Administración en su reunión celebrada con fecha 19 de julio de 2015. En la actualidad, está formado por Dña. Tamara Maes, D. Howard Fillit, D. Leon Hooftman, D. Felipe Prósper Cardoso, Dña. Lori A. Kunkel.

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

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

No aplicable al tratarse de una sociedad anónima.

8.1.3. Fundadores, si han transcurrido menos de cinco años desde la fecha de constitución del emisor.

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

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

A la fecha del presente Documento de Registro, la dirección de la Sociedad se halla compuesta, además de por el consejero ejecutivo identificado anteriormente, por las personas que se identifican a continuación:

Nombre	Cargo	Domicilio profesional
D. Enric Rello Condomines	Director Financiero y Director de Operaciones	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
D. Emili Torrell Cortada	Director de Desarrollo de Negocio	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
D. Michael Ropacki	Director Médico de SNC	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
Dña. Neus Virgili Bernadó	Directora de Propiedad Industrial	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
Dña. Sonia Gutiérrez Bezón	Directora de Operaciones Clínicas	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
D. Jordi Xaus Pey	Director Científico	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
Dña. Ana Limón-Carrera	Vicepresidenta Senior de Desarrollo Clínico y Asuntos Médicos Globales	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)
D. Douglas Faller	Director Médico Global	Calle Sant Ferran 74, 08940 Cornellà de Llobregat, (Barcelona)

A continuación, se describe brevemente, la preparación y experiencia profesional relevante de los actuales miembros de la alta dirección de la Sociedad. La preparación y experiencia profesional del miembro de la alta dirección que, a su vez, reúne la condición de consejero de la Sociedad se encuentra descrita en el punto 8.1.1 anterior.

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

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

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

de Controller Manager (BPA) y de Director Financiero (CFO) en SANDOZ INDUSTRIAL PRODUCTS, S.A. (NOVARTIS).

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

Dr. Douglas Faller: *(Director Médico Global)*

Licenciado en medicina por la Universidad de Harvard, y tiene un doctorado en Biología Molecular del Cáncer y una licenciatura en Bioquímica por el Massachusetts Institute of Technology (MIT).

Ha sido profesor en la Facultad de Medicina de Harvard/Instituto del Cáncer Dana-Farber/Hospital Brigham y de Mujeres y en el Hospital Infantil de Boston. Ocupó la Cátedra Grunbaum de Investigación del Cáncer en la Universidad de Boston y fue profesor de Medicina, Bioquímica, Pediatría, Microbiología, Patología y Medicina de Laboratorio.

Fundó el Centro del Cáncer de la Universidad de Boston, del que fue director y vicepresidente del Departamento de Medicina. Es el fundador científico de múltiples empresas de biotecnología.

Ha sido Director Médico y Director Científico de varias empresas, incluyendo, más recientemente, Viracta Therapeutics. Ha sido Director Médico Ejecutivo y Líder Clínico Global en Takeda durante más de 5 años.

Cuenta con más de 30 años de experiencia en hematología y oncología clínica y tiene una amplia experiencia en el desarrollo de fármacos, y en el diseño y la ejecución de ensayos clínicos, desde estudios tempranos a estudios registracionales, en oncología y enfermedades raras.

Dr. Michael Ropacki: *(Director Médico de SNC)*

Es el presidente de Strategic Global Research & Development (SGR&D), una consultoría con base en San Francisco que colabora con compañías para desarrollar y ejecutar planes de desarrollo clínico para optimizar las interacciones regulatorias. Anteriormente, el Dr. Ropacki fue Vicepresidente Senior de Desarrollo Clínico en MedAvante-ProPhase. Previamente el Dr. Ropacki había desempeñado funciones de creciente responsabilidad en Johnson & Johnson (NYSE: JNJ). Su último cargo fue como Director de Desarrollo Clínico, Neurociencia, Investigación y Desarrollo, para Janssen Research & Development; en este cargo fue el líder clínico responsable del desarrollo y la supervisión del programa de Salud Cognitiva en el Envejecimiento. Anteriormente, había sido Líder de Global Medical Affairs y Responsable de Desarrollo Clínico avanzado en la división de Inmunoterapia para Alzheimer de Janssen. El Dr. Ropacki también es copresidente de un grupo asesor científico para el programa de prevención de la demencia de Alzheimer (IMI-EPAD) dentro de la Innovative Medicines Initiative europea y es, asimismo, asesor del Instituto Nacional de la Salud (NIH) de EEUU. Tiene un doctorado de la Texas Tech University y completó su internado/residencia en el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma en psiquiatría y con dos becas posdoctorales en la Facultad de Medicina de la Universidad de Brown, en Providence y en la Facultad de Medicina de la UCLA, Instituto de Neuropsiquiatría de Los Angeles.

Dra. Ana Limón: *(Vicepresidenta Senior de Desarrollo Clínico y Asuntos Médicos Globales)*

Es Doctorada en Biología Molecular y Bioquímica por la Universidad de Barcelona. Fue investigadora postdoctoral en el Fels Institute for Cancer Research and Molecular Biology (Universidad de Temple, Filadelfia, EE. UU.) y en el Dana Farber Cancer Institute (Escuela de Medicina de Harvard, Boston, EE. UU.) en los campos de la regulación del ciclo celular y la inmunología del cáncer y el SIDA, respectivamente. Fue investigadora asociada en el Departamento de Oncología Médica del Dana Farber Cancer Institute, trabajando en la caracterización de las células madre leucémicas, antes de pasar a la industria.

Fue Enlace Científico Médico Senior para todos los activos de Oncología en Amgen, antes de incorporarse a Millennium/Takeda, donde ocupó puestos de creciente responsabilidad hasta llegar a ser Jefa de Pipeline de Oncología, Asuntos Médicos Globales en Takeda. En 2021 se incorporó a Deciphera Pharmaceuticals, donde fue Jefa de Producto, responsable de activos comerciales y pipeline. La Dra. Limón aporta más de 15 años de experiencia en el desarrollo de fármacos, dirigiendo equipos multifuncionales, llevando a cabo investigaciones desde la fase preclínica hasta estudios clínicos registracionales en tumores hematológicos y sólidos, así como actividades de Asuntos Médicos para el lanzamiento y apoyo de productos comerciales.

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

Licenciado en Veterinaria por la Universidad Autónoma de Barcelona, España. MBA por ESADE y PDG por el IESE. También realizó un máster en Documentación de Patentes en la Universidad de Barcelona.

Comenzó su carrera profesional en 1990 como gestor de licencias en Prodesfarma. Más tarde, amplió su experiencia en el ámbito del marketing internacional como gestor de producto y marketing manager en Almirall. A partir de 2004, cubrió el puesto de Director Senior de Licencias en Laboratorios Dr. Esteve, y en febrero de 2007 se incorporó a Oryzon como Director de Desarrollo de Negocio.

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

Agente Europeo de Patentes cualificado, con más de 30 años de experiencia en propiedad industrial en el sector farmacéutico. Licenciada en Química Orgánica por la Universidad de Barcelona, España.

Empieza su carrera profesional en 1991 en J. Uriach y Compañía (Grupo Uriach), donde se encargó de crear el Departamento de Patentes y se responsabilizó de todas las actividades de patentes de la compañía. En 2006 se incorporó a Palau Pharma, S.A. como Jefe de Patentes. Desde 2009 fue responsable también de coordinar todos los asuntos jurídicos de la compañía, siendo nombrada Directora de Patentes y Asuntos Jurídicos.

Directora de Propiedad Industrial de Oryzon desde septiembre de 2011.

Dña. Sonia Gutiérrez Bezón (*Directora de Operaciones Clínicas*)

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

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

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

Don. Jordi Xaus Pey (Director Científico)

Doctor en Biología por la Universidad de Barcelona (1999) en el campo de la respuesta inmunitaria, ha completado su formación científica con estancias postdoctorales en La Jolla Cancer Research Foundation/The Burnham Institute (San Diego, EE.UU., 1996) y Genentech Inc (San Francisco, EE.UU., 1999-2000).

Tras un periodo como Profesor Asociado de Inmunología en la Universidad de Barcelona (2000-2001) se incorporó a Puleva Biotech SA como responsable del área de Inmunología donde entre otros proyectos lideró el descubrimiento y desarrollo de la línea de probióticos Hereditum®. En 2007 se incorporó a Palau Pharma SA como Project Manager, donde tras una reorganización interna asumió las funciones de CSO en 2012.

En abril de 2014 se incorpora a Oryzon Genomics como Alliance and Project Manager, habiendo ocupado posteriormente diversas posiciones hasta ser nombrado Director Científico en julio de 2021.

En 2019 complementa su formación con la realización de un Máster Ejecutivo en Operaciones e Innovación (EMOI) en la Escuela de Negocio ESADE.

8.1.5. Detalles sobre la naturaleza de cualquier relación familiar entre cualquiera de las personas mencionadas en las letras a) a d).

A excepción de D. Carlos Manuel Buesa Arjol, Presidente del Consejo de Administración y Dña. Tamara Maes, miembro del Consejo de Administración de la Sociedad y Presidenta del Consejo Científico Asesor, que son pareja de hecho, no existe relación familiar alguna entre las personas mencionadas en este punto 8.1 de acuerdo con la definición de "familiares próximos" prevista en la normativa aplicable sobre operaciones vinculadas.

8.1.6. En la medida en que no se hayan revelado ya, y en el caso de los nuevos miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión del emisor (desde la fecha de los últimos estados financieros anuales auditados) y de cada una de las personas mencionadas en el párrafo primero, letras b) y d), la siguiente información:

a) nombres de todas las empresas y asociaciones de las que esas personas hayan sido, en cualquier momento durante los cinco años anteriores, miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión, o socios, indicando si la persona de que se trate sigue siendo miembro de esos órganos, o socio. No es necesario enumerar todas las filiales de un emisor del cual la persona sea también miembro del órgano de administración, de gestión o de supervisión;

Nombre del Consejero/ Directivo	Actividades
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	Mendelion Lifescience SL – Socio (vigente) Palobiofarma, S.L. - Socio (no vigente) Inveready Biotech II SCR – Consejero (no vigente) Inveready Seed Capital SCR – Consejero (no vigente)
Dña. Tamara Maes	Mendelion Lifesciences S.L. – Socio y administradora única (vigente) Palobiofarma S.L. – (vigente)
D. José María Echarri Torres.....	Euskaltel, S.A. (vigente) Inveready Wealth Management, S.A. - Vocal (vigente) Inveready Innvierte Biotech II, S.C.R., S.A. - Consejero Delegado (vigente) Inveready First Capital II, S.C.R., S.A. - Vocal (vigente) INVEREADY VENTURE FINANCE I, FCRE, S.A. - Consejero (vigente) INVEREADY VENTURE FINANCE II, S.C.R.-PYME, S.A. - Consejero (vigente) Inveready Convertible Finance Capital, S.C.R., S.A. - Vocal (vigente) Inveready Biotech III, S.C.R., S.A. - Presidente (vigente) Inveready Biotech III Parallel, S.C.R., S.A. - Presidente (vigente) Inveready Evergreen, S.C.R., S.A.U. - Administrador Solidario (vigente) Interiorvista, S.L. - Vocal (no vigente) Inveready GP Holding, S.C.R., S.A. - Administrador Solidario (vigente) True Value Investments, SGIC, S.A. Vocal (vigente) Easo Ventures, S.C.R., S.A. - Vocal (vigente) Parlem Telecom Companyia De Telecomunicacions AS (vigente) Inveready Health Tech & Energy Infrastructures I Parallel SCR SA (vigente) Inveready Asset Management, S.G.E.I.C., S.A. - Vocal (vigente) INVEREADY CAPITAL COMPANYY, S.L. - Presidente (vigente) Villa Andrea Properties, S.L. - Administrador Solidario (vigente) STAR PROPERTY MANAGEMENT, S.L. - Vocal (vigente) Gaea Inversion SCR S.A. Vocal (vigente) Dozen Investment, PFP SL Vocal (vigente) Audax Energía, S.A. – Vocal (vigente) Atrys Health, S.L. - Vocal (vigente) The Nimo's Holding S.L. Admin Solidario (vigente) ADL Bionatur, S.A. – Accionista (no vigente) AB Biotics, S.A. - Vocal independiente (no vigente) Ability Pharmaceuticals, SL - Vocal (no vigente) Avizorex Pharma, SL - Vocal (no vigente) VozTelecom Oigaa360, S.A. - Accionista (no vigente) Agile Contents, S.L. - Vocal (no vigente) Palobiofarma, S.L. - Vocal (no vigente) Advanced Market Discovery, S.L. - Vocal (no vigente) Transbiomed, S.L. - Vocal (no vigente) Proretina Therapeutics, S.L. - Vocal (no vigente) Neurotech Pharma, S.L. - Vocal (no vigente) Formune S.L. - Vocal (no vigente) Nanoscale Biomagnetics, S.L - Vocal (no vigente) Inveready Seed Capital, S.C.R., S.A. - Presidente (no vigente) Inveready Convertible Finance I, F.C.R - Presidente (no vigente) Laboratorios Reig Jofre, S.A. - Accionista (no vigente) Másmóvil Ibercom, S.A. - Vocal (no vigente) Senior Telecom, S.L. - Presidente (no vigente) Xfera Finance, EFC, SA Vocal (no vigente)
D. Antonio Fornieles Melero	Pegasus Aviación, S.A. - Presidente – (vigente) Registro de Expertos Contables - Presidente del Consejo Directivo (no vigente) Abengoa S.A. - Presidente (no vigente) KPMG Auditores S.L. - Socio (no vigente)
D. Ramón Adell Ramón	Fundación Cede-Confederación Española de Directivos y Ejecutivos - Patrono (vigente) Naturgy Energy Group, S.A. - Consejero dominical (vigente) Allianz, CIA de Seguros y Reaseguros, S.A. Consejero y Presidente de la Comisión de Auditoría(vigente)

<u>Nombre del Consejero/ Directivo</u>	<u>Actividades</u>
	Fénix Directo, Compañía de Seguros y ReaseguroS, S.A. - Consejero Independiente y Presidente de la Comisión de Auditoría (vigente)
	Polne, S.L. - Consejero Independiente (vigente)
	Gabesade, S.L. - Administrador (no vigente)
	GrupadE, S.L. - Administrador (no vigente)
	Intermas Nets, S.A. - Consejero Dominical (no vigente)
Dña. Isabel Aguilera Navarro.....	Cemex - Consejera Independiente (vigente)
	Clínica Baviera (vigente)
	Canal Isabel II (vigente)
	Lar España Socimi - Consejera Independiente (vigente)
	Making Science – Consejera Independiente (vigente)
	Luckia Gaming Group - Consejera Independiente (no vigente)
	Banca Farmafactoring - Consejera Independiente (no vigente)
	HPS (Hightech Payment Systems) - Consejera Independiente (no vigente)
D. Manuel López-Figueroa	Bay City Capital - Director Ejecutivo - (vigente)
	Cantero Therapeutics (vigente)
	Zulia Biotech - Vocal - (vigente)
	Nina Capital - Consejero - (vigente)
	Orfan Biotech - Vocal - (vigente)
	IMIDomics – Chief Operating Officer - (vigente)
	Global Neurohealth Ventures - Consejero - (no vigente)
D. Enric Rello Condomines	Activae business consulting AIE – Socio (vigente)
D. Michael Ropacki	Strategic Global Research & Development (SGR&D) - President & Principal Scientist (vigente)
	Amarantus Bioscience – Chief Medical Adviser (no vigente)
	Clinical Development, MedAvante-ProPhase – Senior Vice President (no vigente)
	Ultragenyx Pharmaceutical – Executive Medical Director (no vigente)
	Janssen Research & Development – Director, Clinical Research Neuroscience (no vigente)

b) datos sobre cualquier condena en relación con delitos de fraude durante al menos los cinco años anteriores;

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

c) datos de cualquier quiebra, suspensión de pagos, liquidación o empresa sometida a administración judicial con respecto a las personas contempladas en el párrafo primero, letras a) y d), que actuaran en una o varias de esas capacidades durante al menos los cinco años anteriores;

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

d) datos de cualquier incriminación pública oficial y/o sanciones que involucren a esas personas por parte de autoridades estatutarias o reguladoras (incluidos organismos profesionales designados) y si esas personas han sido inhabilitadas alguna vez por un tribunal para actuar como miembro de los órganos de administración, de gestión o de

supervisión de un emisor o para gestionar los asuntos de algún emisor durante al menos los cinco años anteriores.

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

8.2. Conflictos de intereses de los órganos de administración, de gestión y de supervisión, y de la alta dirección

8.2.1. Posibles conflictos de intereses entre los deberes desempeñados en nombre de la Sociedad por las personas mencionadas en el punto 8.1 y sus intereses privados u otros deberes. En caso de que no haya tales conflictos debe hacerse una declaración a ese efecto

Durante el periodo comprendido por la información financiera histórica y hasta la fecha del presente Documento de Registro y, según la información proporcionada a la Sociedad, ni los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad o de los órganos de gestión y de supervisión, ni los directivos que se mencionan en el punto 8.1. del presente Documento de Registro tienen conflicto de interés alguno entre sus deberes con la Sociedad y sus intereses privados o de cualquier otro tipo, ni realizan, actividades por cuenta propia o ajena, del mismo, análogo o complementario género de actividad del que constituye el objeto social de la Sociedad distintos de los que se indican a continuación, sin que ninguno de los miembros del Consejo de Administración haya comunicado a la Sociedad la existencia de conflictos de interés:

Administrador	Sociedad	Sector	% participación directa	% participación indirecta	Cargo	Vigencia
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	PALOBIOFARMA, S.L.	Biotecnológico	0,25	-	Socio	Sí
	MENDELION LIFESCIENCES, S.L.	Investigación científica y técnica	33,088	-	Socio	Sí
	Viracta Therapeutics Inc		0,013%	-		
Dña. Tamara Maes	PALOBIOFARMA, S.L.	Biotecnológico	0,252	-	Socia	Sí
	MENDELION LIFESCIENCES, S.L.	Investigación científica y técnica	45,316	-	Socia. Administradora única	Sí. Indefinida
	Bavarian Nordic A/S	Biotecnológica	0,001%	-	Socia	Sí
D. José María Echarri	PALOBIOFARMA, S.L.	Biotecnológico	-	1,25	Vocal	Indefinida
	ATRY'S HEALTH, S.L.	Biomédica	0,05	0,10	Vocal	Vigente
	ABILITY PHARMACEUTICALS, S.L.	Biofarmacéutica	-	0,96		Indefinida
	LABORATORIOS OJER PHARMA S.L.	Health & Pharma	-	0,26		Sí

8.2.2. Cualquier acuerdo o entendimiento con los principales accionistas, clientes, proveedores u otros, en virtud del cual cualquiera de las personas mencionadas en el punto 8.1 haya sido designada miembro de los órganos de administración, de gestión o de supervisión, o de la alta dirección.

Hasta la fecha de publicación de este Documento de Registro no ha habido ningún acuerdo o entendimiento con los principales accionistas, clientes, proveedores u otros en virtud del cual cualquiera de las personas mencionadas en el punto 8.1 haya sido designada miembro de los órganos de administración, de gestión o de supervisión, o de la alta dirección.

8.2.3. Detalles de cualquier restricción acordada por las personas mencionadas en el punto 8.1 sobre la enajenación durante un determinado período de tiempo de su participación en los valores de la Sociedad

La Sociedad no tiene constancia de la existencia de restricciones acordadas por las personas mencionadas en el punto 8.1 del presente Documento de Registro sobre la disposición en un determinado periodo de tiempo de su participación en ORYZON ni de ninguna otra limitación temporal a la transmisibilidad de las acciones de la Sociedad.

9. ACCIONISTAS PRINCIPALES

9.1. **Nombre de cualquier persona ajena a los órganos de administración, de gestión o de supervisión que, directa o indirectamente, tenga un interés declarable en el capital o en los derechos de voto del emisor, y cuantía del interés de cada una de esas personas**

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

Accionista	Acciones directas	Acciones indirectas	% capital ⁽²⁾
D. José María Ventura Ferrero ⁽¹⁾	--	2.347.389	5,126%
Total	--	2.347.389	5,126%

(1) A través de la sociedad ARRIENDOS VENFERCA, S.L.

(2) Según conocimiento de la Sociedad

9.2. **Explicación de si los accionistas principales del emisor tienen distintos derechos de voto, o la correspondiente declaración negativa**

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

No obstante, el Consejo de Administración de la Sociedad ha propuesto a la Junta General Ordinaria prevista para su celebración el 26 de junio de 2023, en segunda convocatoria, la modificación de los Estatutos Sociales para establecer un derecho de voto doble adicional en las Juntas para aquellas acciones de las que sea titular una misma persona por un periodo ininterrumpido mínimo de dos años, es decir, la inclusión de las denominadas "acciones de lealtad" o "acciones con voto doble por lealtad". Una vez fuera aprobado por la Junta

General el referido acuerdo, para obtener la atribución del derecho de voto doble, el accionista deberá solicitar su inscripción en el libro registro especial que, a estos efectos, creará la Sociedad, indicando el número de acciones respecto de las que pretende el reconocimiento del derecho de voto doble, y mantener la titularidad de ese número de acciones ininterrumpidamente durante un período mínimo de dos años desde la fecha de inscripción.

9.3. Declaración de si el emisor es propiedad o está bajo control, directa o indirectamente, de un tercero y descripción del carácter de ese control y las medidas adoptadas para garantizar que no se abusa del mismo.

La Sociedad no tiene conocimiento de la existencia de ninguna persona física o jurídica que ejerza, directa o indirectamente, control sobre ORYZON.

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

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

Sin perjuicio de lo anterior, el 22 de febrero de 2008, D. Carlos Buesa Arjol, Dña. Tamara Maes e Inversiones Costex, S.L. (ahora Arriendos Venferca, S.L.), accionistas titulares conjuntamente de un 18,6% del capital social de la Sociedad a la fecha del Documento de Registro, firmaron un pacto de socios, el cual sigue vigente, por el cual Arriendos Venferca, S.L. tiene un derecho de acompañamiento en caso de venta de un paquete de acciones por parte de D. Carlos Buesa Arjol y/o Dña. Tamara Maes que suponga la adquisición por parte de un tercero o accionista de más del 49,99% del capital social de la Sociedad.

10. OPERACIONES DE PARTES VINCULADAS

10.1. Detalle de las operaciones con partes vinculadas que el emisor haya realizado desde la fecha de los últimos estados financieros

Desde el 31 de diciembre de 2022 hasta la fecha del presente Documento de Registro, no se han producido operaciones significativas de compra de bienes, servicios y gastos financieros, ni cualesquiera otras operaciones significativas con partes vinculadas.

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

11.1. Estados financieros

11.1.1. Se deben publicar los estados financieros (anuales y semestrales) correspondientes al periodo de 12 meses anterior a la aprobación del folleto. Cuando se hayan publicado estados financieros anuales y semestrales, solo se exigirán los anuales cuando su fecha sea posterior a la de los semestrales.

Las cuentas anuales del ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2022 se incorporan por referencia a este Documento de Registro (véase Anexo I - Documentos Incorporados por Referencia).

Balance de situación

A continuación, se detalla el balance de situación a 31 de diciembre de 2022, incluyendo, a efectos comparativos, la situación a 31 de diciembre de 2021.

Balance de situación			
€	31.12.2022	31.12.2021	Var. 21-22
Activo no corriente			
Inmovilizado intangible	75.842.716	60.254.411	25,9%
Inmovilizado material	611.423	682.421	(10,4%)
Inversiones financieras a largo plazo	30.518	29.498	3,5%
Activos por impuesto diferido	2.050.291	1.812.133	13,1%
Total activo no corriente	78.534.948	62.778.463	25,1%
Activo corriente			
Existencias	9.798	103.796	(90,6%)
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	3.708.828	3.644.965	1,8%
Periodificaciones a corto plazo	129.402	132.458	(2,3%)
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	21.316.884	28.724.738	(25,8%)
Total activo corriente	25.164.912	32.605.957	(22,8%)
Total activo	103.699.860	95.384.420	8,7%
Patrimonio neto			
Fondos propios			
Capital	2.778.090	2.653.145	4,7%
Prima de emisión	79.687.187	73.961.281	7,7%
Reservas	(2.105.842)	(2.008.294)	4,9%
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(620.279)	(693.974)	(10,6%)
Resultados de ejercicios anteriores	(8.086.527)	(3.399.557)	137,9%
Resultado del ejercicio	(4.231.403)	(4.686.970)	(9,7%)
Otros instrumentos de patrimonio neto	(1.000.000)	-	(100,0%)
Total fondos propios	66.421.226	65.825.631	0,9%
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	6.150.875	5.436.399	13,1%
Total patrimonio neto	72.572.101	71.262.030	1,8%
Pasivo no corriente			
Provisiones a largo plazo	-	284.934	(100,0%)
Deudas a largo plazo			
Deudas con entidades de crédito	6.982.040	10.346.639	(32,5%)
Acreeedores por arrendamiento financiero	78.626	-	100,0%
Otros pasivos financieros	3.285.013	3.007.047	9,2%
Total deudas a largo plazo	10.345.679	13.353.686	(22,5%)
Pasivos por impuesto diferido	2.050.291	1.812.133	13,1%
Total pasivo no corriente	12.395.970	15.450.753	(19,8%)

Balance de situación			
€	31.12.2022	31.12.2021	Var. 21-22
Pasivo corriente			
Provisiones a corto plazo	69.623	-	100,0%
Deudas a corto plazo			
Obligaciones y otros valores negociables	3.332.674	-	100,0%
Deuda con entidades de crédito	7.027.222	3.424.263	105,2%
Acreedores por arrendamiento financiero	20.469	-	100,0%
Derivados	585.826	-	
Otros pasivos financieros	1.953.510	881.464	121,6%
Total deudas a corto plazo	12.919.701	4.305.727	200,1%
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar			
Proveedores	5.064.857	2.909.778	74,1%
Otros acreedores	677.608	608.674	11,3%
Total acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	5.742.465	3.518.452	63,2%
Periodificaciones a corto plazo	-	847.458	(100,0%)
Total pasivo corriente	18.731.789	8.671.637	116,0%
Total patrimonio neto y pasivo	103.699.860	95.384.420	8,7%

El balance de la Sociedad a 31 diciembre de 2022 recoge un aumento de 15.756 miles de euros en el activo no corriente correspondientes, en mayor medida, al importe neto de capitalización de gastos de desarrollo por 15.698 miles de euros, a la disminución de los anticipos netos para inmovilizado intangible (desarrollo) por importe de 115 miles de euros, disminuciones por deterioros sistemáticos de inmovilizado material e inmaterial por importe de 66 miles de euros y otras variaciones netas de los activos por impuestos diferidos por 238 miles de euros.

El fondo de maniobra, entendido como la diferencia entre el patrimonio neto más el pasivo no corriente y menos el activo no corriente, o bien, como la diferencia entre el activo corriente menos el pasivo corriente, presenta un importe de 6.433 y 23.934 miles de euros a 31 de diciembre de 2022 y 2021, respectivamente. La diferencia de 17.501 miles de euros se ha producido como consecuencia de la capitalización en el año 2022 de gastos de desarrollo por importe de 15.698 miles de euros, y la reclasificación de la parte de deudas del largo al corto plazo por importe de 3.008 miles de euros, conjuntamente, con otras variaciones menores netas en menos 1.204 miles de euros.

En el activo circulante, se presenta una reducción del efectivo y de otros activos líquidos y equivalentes por valor de 7.408 miles de euros, principalmente como consecuencia del consumo de recursos disponibles destinados a satisfacer gastos de investigación y desarrollo, costes de estructura y el servicio de la deuda.

La partida de proveedores se ha incrementado hasta 5.065 miles de euros a 31 de diciembre de 2022 (2.910 miles de euros a 31 de diciembre de 2021) principalmente como consecuencia del incremento de financiación procedente de proveedores relativos a costes de servicios subcontratados de ensayos clínicos y otros.

La partida de patrimonio neto se ha incrementado en 1.310 miles de euros a 31 de diciembre de 2022. En este sentido el capital social y la prima de emisión se han incrementado en 124 y 5.726 miles de euros respectivamente, como consecuencia de la ejecución de los aumentos de capital por conversión de obligaciones convertibles que se explican en el apartado 12.1. del presente Documento de Registro. Las reservas siguen siendo negativas y han disminuido en 97 miles de euros. Asimismo, la partida de subvenciones se ha incrementado en 714 miles de euros, y los resultados de ejercicios anteriores en su importe negativo, han aumentado en 4.687 miles de euros como consecuencia de la distribución de resultados del ejercicio 2021.

La Sociedad ha suscrito nuevos préstamos comerciales por importe de 3.960 miles de euros, con cuotas de amortización mensuales a 36 y 60 meses, con doce meses de carencia con respecto a préstamos por importe de 1.400 miles de euros, siendo el tipo de interés medio aproximado del 3,55%. El servicio de la deuda ha sido atendido con normalidad reclasificándose según los vencimientos el endeudamiento a largo y corto plazo. Las deudas con entidades de crédito a largo plazo se han reducido en 3.365 miles de euros a 31 de diciembre de 2022, y la partida de deudas con entidades de crédito a corto plazo se ha incrementado hasta 3,603 miles euros a 31 de diciembre de 2022.

A 31 de diciembre 2022, la Sociedad presentaba en el pasivo corriente del balance 3.333 miles de euros y 586 miles de euros relativos a bonos y derivados implícitos convertibles en capital como consecuencia de las obligaciones convertibles emitidas al amparo del acuerdo de financiación suscrito con Nice & Green (véase apartado 12.1 del Documento de Registro).

El resultado negativo (4.231 miles de euros) obtenido en los doce (12) meses del ejercicio 2022, conjuntamente con la variación del capital social, las reservas y las subvenciones, ha incrementado el patrimonio neto con respecto al 31 de diciembre de 2021 en 1.310 miles de euros, situándose la cifra de patrimonio neto a 31 de diciembre de 2022 en 72.572 miles de euros.

Cuenta de Pérdidas y Ganancias

A continuación, se detallan las cuentas de pérdidas y ganancias a 31 de diciembre de 2022, incluyendo, a efectos comparativos, la situación a 31 de diciembre de 2021.

Cuenta de pérdidas y ganancias			
€	2022 (12m)	2021 (12m)	Var. 21-22
Importe neto de la cifra de negocios	-	-	-
Trabajos realizados por la empresa para su activo	15.698.290	10.615.231	47,9%
Aprovisionamientos	(464.130)	(745.977)	(37,8%)
Otros ingresos de explotación	255.412	167.921	52,1%
Gastos de personal	(3.162.696)	(3.782.071)	(16,4%)
Otros gastos de explotación	(17.650.124)	(13.117.595)	34,6%
Amortización del inmovilizado	(166.662)	(144.331)	15,5%
Deterioro y resultado por enajenaciones inmov.	-	(3.743)	(100,0%)
Resultado de explotación	(5.489.910)	(7.010.565)	(21,7%)
Ingresos Financieros	11.581	5.723	102,4%
Gastos financieros ⁽¹⁾	(1.119.235)	(455.572)	145,7%
Variación de valor razonable en instrumentos financieros	(195.098)	-	100,0%
Diferencias de cambio	236.156	280.543	(15,8%)
Resultado financiero	(1.066.596)	(169.306)	530,0%
Resultado antes de impuestos	(6.556.506)	(7.179.871)	(8,7%)
Impuestos sobre beneficios	2.325.103	2.492.901	(6,7%)
Resultado del ejercicio	(4.231.403)	(4.686.970)	(9,7%)

(1) La partida recoge durante el ejercicio 2022 y 2021, además de los intereses nominales correspondientes a los préstamos que devengan un tipo de interés de mercado, la contabilización del gasto por intereses devengados en cada ejercicio de los préstamos a tipo de interés cero o a un tipo de interés inferior al de mercado, por la variación anual producida en el valor razonable de dichos préstamos, y los intereses implícitos generados al registrar los bonos convertibles a coste amortizado

A lo largo del ejercicio 2022 y 2021 la Sociedad ha realizado trabajos para su activo por importe de 15.698 y 10.615 miles de euros respectivamente, lo que ha supuesto un incremento de 5.083 miles de euros. Este incremento corresponde, principalmente, a los gastos de desarrollo, relativos a las actividades clínicas realizadas en los ensayos FRIDA y PORTICO (véase apartado 5.1 del Documento de Registro).

La reducción con respecto al ejercicio 2021 de 619 miles de euros en la partida de gastos de personal, se produce, principalmente, por satisfacerse en el ejercicio 2021 un importe de 196 miles de euros en concepto de compensación por pacto de no competencia, y 262 miles de euros en concepto de dotación a las provisiones por incentivos de personal a largo plazo, no habiéndose generado importe alguno en 2022, así como por una reversión en el año 2022 por exceso de provisiones por importe de 216 miles de euros.

Con respecto a la partida de otros gastos de explotación, durante el ejercicio 2022, la Sociedad ha contratado actividades relativas a servicios profesionales independientes por valor de 2.824 miles de euros, reconociéndose -entre otros- honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento, prevención de riesgos penales y servicios de gobierno corporativo que se han distribuido principalmente en:

- 1.448 miles de euros en actividades de internacionalización en EE. UU. (evaluación, estudio y preparación jurídica relativa a una potencial cotización bursátil en el mercado americano Nasdaq, y de presencia, representación y relaciones públicas),

- 856 miles de euros por actividades de asesoramiento, organización, estructura y a servicios relativos a mercado regulado de valores de España,
- 520 miles de euros a actividades de gobierno corporativo correspondientes a retribuciones del consejo de administración (368 miles de euros), secretaría del consejo de administración (77 miles de euros), asesorías técnicas especializadas a comisiones del consejo de administración (33 miles de euros) y retribuciones al consejo científico asesor (42 miles de euros)

La partida de otros gastos de explotación, también recoge durante el ejercicio 2021 actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes por valor de 2.783 miles de euros de los cuales 1.309 miles de euros correspondieron a servicios no recurrentes relativos a evaluación, estudio y preparación jurídica relativa a una potencial cotización bursátil en el mercado americano (Nasdaq), y 1.474 miles de euros relativos a actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes (operativa bursátil por 479 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 545 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de administración por 300 miles de euros y al Comité científico y otros por 150 miles de euros).

Los servicios exteriores que se encuentran incluidos en la partida de otros gastos de explotación corresponden, en cuanto a un importe de 13.681 y 9.476 miles de euro a actividades relativas a programas científicos de los ejercicios 2022 y 2021 respectivamente. La variación de 4.205 miles de euros se debe principalmente a la mayor actividad de programas clínicos de desarrollo, siendo parte de dichas actividades clínicas desarrolladas en Estados Unidos, donde el mercado presenta mayores costes operativos.

Las actividades relativas a programas científicos anteriormente indicadas 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, iademstat (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 el ejercicio 2022 el gasto de otros servicios se ha incrementado en 263 miles de euros con respecto al ejercicio 2021. 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 214 miles de euros, y a 51 miles de euros como consecuencia del aumento de costes de suministros energéticos.

El incremento con respecto a los ejercicios 2022 y 2021 de 663 miles de euros en la partida de gastos financieros, se produce principalmente por los intereses implícitos generados al registrar a coste amortizado los bonos convertibles en nuevas acciones emitidos por la Sociedad, que recogen los costes de la operación y el impacto del derivado implícito que se reconoce en la partida derivados del pasivo corriente del balance. (véase el apartado 12.1. del Documento de Registro).

11.2. Auditoría de la información financiera anual

11.2.1. Informe de auditoría

Las cuentas anuales de la Sociedad correspondientes al ejercicio anual terminado el 31 de diciembre de 2022 han sido auditadas por DELOITTE, S.L. con domicilio social en Madrid, Plaza Pablo Ruiz Picasso 1, 28020, Torre Picasso, con Código de Identificación Fiscal B-79104469 e inscrita en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO692, sin que se contengan salvedades en los correspondientes informes de auditoría.

11.2.2. Indicación de otra información en el Documento de Registro que haya sido examinada por los auditores

No hay información en el Documento de Registro que haya sido examinada por los auditores.

11.2.3. Cuando la información financiera del Documento de Registro no se haya extraído de los estados financieros auditados de la Sociedad, indíquese la fuente de los datos y especifíquese que no han sido auditados.

La información financiera del Documento de Registro no se ha extraído de ninguna fuente distinta de los estados financieros auditados de la Sociedad.

11.3. Procedimientos judiciales y de arbitraje

11.3.1. Información sobre cualquier procedimiento administrativo, judicial o de arbitraje (incluidos los procedimientos que estén pendientes o que el emisor considere que puedan afectarle), durante un período que cubra por lo menos los 12 meses anteriores, que puedan tener o hayan tenido en el pasado reciente efectos significativos en la posición o rentabilidad financiera del emisor y/o del grupo, o proporciónese la oportuna declaración negativa.

A la fecha del presente Documento de Registro no existen litigios relevantes que puedan tener un efecto adverso significativo sobre la Sociedad.

11.4. Cambio significativo en la posición financiera del emisor

11.4.1. Descripción de todo cambio significativo en la posición financiera del grupo que se haya producido desde el fin del último período financiero del que se hayan publicado estados financieros auditados o información financiera intermedia, o proporciónese la oportuna declaración negativa.

No se han producido cambios significativos con respecto a la posición financiera de la Sociedad a 31 de diciembre de 2022.

11.5. Información financiera pro forma

No se incluye en el presente Documento de Registro información financiera *pro forma*.

11.6. Política de dividendos

11.6.1. Descripción de la política de la Sociedad emisor sobre el reparto de dividendos y cualquier restricción al respecto

La Sociedad no cuenta con una política sobre el reparto de dividendos.

11.6.2. Importe de los dividendos por acción en cada ejercicio durante el período cubierto por la información financiera histórica, ajustado si ha cambiado el número de acciones del emisor, para que así sea comparable.

La Sociedad no ha distribuido dividendos desde su constitución.

12. INFORMACIÓN ADICIONAL

12.1. Capital social

A la fecha del presente Documento de Registro, el importe nominal del capital social emitido es de 2.892.561,50 euros dividido en 57.851.230 acciones, de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas de la misma clase y serie, íntegramente suscritas y desembolsadas y representadas mediante anotaciones en cuenta.

12.1.1. Importe de todo valor convertible, valor canjeable o valor con certificados de opción de compra (warrants), con indicación de las condiciones y los procedimientos que rigen su conversión, canje o suscripción.

El día 4 de julio de 2022 Oryzon suscribió con Nice & Green un contrato de inversión por el cual Nice & Green se comprometió a invertir en la Sociedad, mediante la suscripción de obligaciones convertibles, hasta un importe máximo de 20.000.000 de euros.

En el marco de la Operación, Nice & Green se comprometió a aportar capital a la Sociedad de forma regular durante 30 meses, manteniendo la Sociedad la facultad de terminar anticipadamente el acuerdo de financiación en cualquier momento sin penalización alguna. En este sentido, Nice & Green suscribió inicialmente un tramo de 8 millones de euros, y además se comprometió a suscribir hasta tres tramos adicionales de 4 millones de euros cada uno.

A su vez, las partes acordaron en el contrato de financiación que la Sociedad debía abonar a Nice & Green una comisión de estructuración de 1.000.000 euros (es decir, correspondiente al 5% del compromiso total asumido por Nice & Green por importe de 20.000.000 euros). Asimismo, la Sociedad se comprometió a abonar 1.000.000 euros adicionales como depósito temporal en concepto de ciertas garantías asumidas por la Sociedad para el supuesto de que no fuera posible llevar a cabo la conversión de las obligaciones convertibles que se emitan en el marco de la financiación. Sin perjuicio de lo anterior, el Inversor se comprometió a destinar el importe de la comisión de estructuración y el depósito antes descrito a la suscripción de obligaciones convertibles para su inmediata conversión en acciones (las "**Acciones Iniciales**"), todo ello con carácter previo a la suscripción por Nice & Green del primer tramo de 8 millones de euros de la financiación acordada. A este respecto, la conversión mencionada y la correspondiente emisión de las Acciones Iniciales se produjo con el otorgamiento de la correspondiente escritura de aumento de capital por conversión de obligaciones de fecha 18 de julio de 2022, otorgada ante la Notaria de Madrid Dña. Eloísa López-Monís. Una vez finalizado el contrato de inversión, Nice & Green deberá devolver las Acciones Iniciales correspondientes al depósito a Oryzon.

A la fecha del presente Documento de Registro, la Sociedad ha dispuesto de 12.000.000 de euros de la línea de financiación, de los cuales ya se han convertido obligaciones por importe de 8.900.000 euros. Por consiguiente, a la fecha del presente Documento de Registro quedan en circulación 31 obligaciones convertibles por un importe nominal de 3.100.000 de euros.

Las obligaciones convertibles emitidas en el marco del acuerdo de financiación tienen un valor nominal unitario de 100.000 euros cada una y una fecha de vencimiento de veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de su suscripción. Las obligaciones convertibles no devengan ningún interés sobre su principal.

En cualquier momento hasta la fecha de vencimiento (incluida), el tenedor de las obligaciones convertibles podrá convertir, sujeto a la ocurrencia de un Supuesto de Conversión (tal y como se define más adelante), una o varias obligaciones convertibles mediante la entrega a la sociedad de una notificación de conversión. En cualquier caso, todas las obligaciones convertibles en circulación serán obligatoriamente convertidas en nuevas acciones de la Sociedad en la fecha de vencimiento.

A estos efectos, se entiende por "**Supuesto de Conversión**" (i) el momento en el que al menos un número igual al 80% de las Acciones Iniciales, sean enajenadas; o (ii) el momento en el que, durante un día hábil bursátil, el precio de las acciones con un descuento del 9,99% sea superior al 95% del VWAP diario (es decir, el precio medio ponderado por los volúmenes de la acción de Oryzon publicado diariamente por Refinitiv que se calcula dividiendo el valor total de negociación por el volumen total teniendo en cuenta cualquier transacción elegible ponderado) de los días en que se vendieron las correspondientes acciones hasta dicho día hábil bursátil, siempre que dicha conversión implique el ejercicio de obligaciones convertibles por un importe igual o superior a 1.000.000 euros. Para evitar dudas, la condición (ii) podrá cumplirse antes de la condición (i) anterior, permitiendo al titular de las obligaciones convertibles enviar una notificación de conversión a un precio de emisión que represente un descuento máximo del 9,99% con respecto al último precio de cierre disponible antes de la emisión de una notificación de conversión.

Una vez que se haya producido un Supuesto de Conversión el Inversor comunicará a la Sociedad el VWAP diario (ponderado por las ventas diarias) de los días en que se vendieron las acciones descritas en el párrafo anterior (el "**Precio de Disposición**").

El número de nuevas acciones a emitir con la conversión de cada obligación convertible se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = Vn / P$$

Donde:

"**N**": significa el número de nuevas acciones a emitir.

"**Vn**": significa el Precio de Suscripción de las Obligaciones Convertibles.

"**P**": significa el mayor de los siguientes valores: (i) el Precio de Emisión redondeado a 4 decimales; (ii) el Precio Mínimo de Conversión; o (iii) el valor nominal de las acciones de la Sociedad.

A efectos de redondeo, si el número a redondear va seguido de 5, 6, 7, 8 o 9, se redondeará hacia arriba; sin embargo, si el número a redondear va seguido de 0, 1, 2, 3 o 4, se redondeará hacia abajo.

“**Precio de Emisión**” significa el mayor de los siguientes valores: (i) el noventa y cinco por ciento (95%) del Precio de Disposición; o (ii) el último precio de cierre disponible con un descuento del 9,99%.

“**Precio Mínimo de Conversión**” significa 1,95 euros por acción.

En cualquier momento hasta la fecha de vencimiento (incluida), la Sociedad podrá amortizar total o parcialmente las obligaciones convertibles que aún no hayan sido convertidos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Precio de amortización} = \text{valor nominal} / 0,97$$

12.1.2. Información y condiciones de cualquier derecho de adquisición y/u obligaciones con respecto al capital autorizado, pero no emitido o sobre el compromiso de aumentar el capital.

A excepción de las obligaciones convertibles a las que se hace referencia en el apartado 12.1.1. del presente Documento de Registro, la Sociedad no ha emitido derechos de adquisición y/u obligaciones con respecto al capital autorizado (ni ha adoptado acuerdos a tal efecto) ni existe compromiso alguno para aumentar el capital social de la Sociedad.

13. REVELACIÓN DE INFORMACIÓN REGLAMENTARIA

13.1. **Nota de síntesis de la información revelada de conformidad con el Reglamento (UE) n.o 596/2014 durante los últimos 12 meses que sea pertinente en la fecha del folleto. La nota de síntesis adoptará una forma concisa, comprensible y fácilmente analizable y no deberá ser la reproducción de la información ya publicada de conformidad con el Reglamento (UE) n.o 596/2014.**

Durante los últimos 12 meses, la Sociedad ha publicado la siguiente información relevante pertinente:

- Oryzon anuncia la aprobación por la Agencia Regulatoria del Medicamento de los Estados Unidos (FDA) de la designación de medicamento huérfano de iadademstat para el tratamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña. Comunicado a la CNMV como otra información relevante el 8 de junio de 2022 con número de registro 16.658.
- Oryzon presenta nuevos datos positivos de eficacia de iadademstat de su ensayo clínico en marcha de Fase IIa ALICE en leucemia mieloide aguda en el congreso EHA-2022. Comunicado a la CNMV como otra información relevante el 10 de junio de 2022 con número de registro 16.735.
- Oryzon anuncia una nueva financiación a través de un programa de bonos convertibles por un importe total de hasta 20 millones de euros a 30 meses. Comunicado a CNMV como otra información relevante el 5 de julio de 2022 con número de registro 17.199.

- Oryzon anuncia un acuerdo de investigación y desarrollo enmarcado en la iniciativa CRADA con el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU para desarrollar iadademstat en diferentes tipos de cáncer. Comunicado a la CNMV como otra información relevante el 19 de julio de 2022 con número de registro 17.481.
- Oryzon presenta datos preliminares de seguridad agregados y ciegos del estudio clínico de Fase IIb en marcha de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad en la European Conference on Mental Health. Comunicado a la CNMV como otra información relevante el 16 de septiembre de 2022 con número de registro 18.274.
- Oryzon anuncia la aprobación por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) de IND (Investigational New Drug application) para iniciar un estudio colaborativo de Fase II con el Fox Chase Cancer Center con iadademstat en pacientes con carcinomas neuroendocrinos. Comunicado a la CNMV como otra información relevante el 9 de noviembre de 2022 con número de registro 19.125.
- Oryzon presenta resultados finales del ensayo de Fase IIa ALICE con iadademstat en leucemia mieloide aguda en el congreso de la Sociedad Americana de Hematología. ASH- 2022. Comunicado a la CNMV como otra información relevante el 12 de diciembre de 2022 con número de registro 19.580.
- Oryzon anuncia la nominación del candidato clínica ORY-4001 para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC). Comunicado como Otra Información Relevante el 13 de marzo de 2023 con número de registro 21.294.
- Oryzon anuncia resultados positivos del análisis provisional preespecificado de Portico, un ensayo adaptativo de fase 2b en el trastorno límite de la personalidad. Comunicado como Otra Información Relevante el 3 de abril de 2023 con número de registro 21.732.

14. CONTRATOS IMPORTANTES

14.1. Breve resumen de cada contrato importante, al margen de los contratos celebrados en el desarrollo corriente de la actividad empresarial, del cual sea parte el emisor o cualquier miembro del grupo, celebrado durante los dos años inmediatamente anteriores a la publicación del Documento de Registro.

Al margen del contrato de financiación celebrado con Nice & Green el día 4 de julio de 2022 al que se hace referencia en el apartado 12.1.1. del presente Documento de Registro, durante los dos años inmediatamente anteriores a la publicación del Documento de Registro no se han celebrado otros contratos relevantes.

15. DOCUMENTOS DISPONIBLES

15.1. Declaración de que, durante el periodo de validez del documento de registro, pueden inspeccionarse cuando proceda, los documentos societarios del Emisor.

Los siguientes documentos, o copias de los mismos, pueden inspeccionarse durante el periodo de validez del presente Documento de Registro donde se indica a continuación:

<u>Documento</u> ¹	<u>Página web ORYZON</u> ²	<u>Página web CNMV</u> ³	<u>Registro Mercantil Madrid</u>
Estatutos sociales vigentes	Sí	No	Sí
Reglamento del Consejo de Administración.....	Sí	Sí	No
Reglamento de la Junta General.....	Sí	Sí	No
Reglamento Interno de Conducta.....	Sí	No	No

1: La documentación detallada a continuación no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

2: www.oryzon.com/es/inversores/gobierno-corporativo

3: www.cnmv.es

Firmado en representación de ORYZON GENOMICS, S.A.
P.P.

D. Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente del Consejo de Administración

ANEXO I: DOCUMENTOS INCORPORADOS POR REFERENCIA

Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2022 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2022 ([enlace](#)).

ORYZON GENOMICS, S.A.
Carrera de San Jerónimo, nº 15
28014 – Madrid
España

Asesores legales:

GÓMEZ-ACEBO & POMBO ABOGADOS, S.L.P.
Pº de la Castellana, 216
28046 – Madrid
España