

Oryzon Genomics, S.A.

Estados Financieros Intermedios e
Informe de Gestión Intermedio del
período de seis meses terminado el
30 de junio de 2021, junto con el
Informe de Auditoría Independiente

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

A los accionistas de Oryzon Genomics, S.A.:

Informe sobre los Estados Financieros Intermedios

Opinión

Hemos auditado los Estados Financieros Intermedios de Oryzon Genomics, S.A. (la Sociedad), que comprenden el balance de situación a 30 de junio de 2021, la cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto, el estado de flujos de efectivo y las notas explicativas correspondientes al período de seis meses terminado en dicha fecha (denominados conjuntamente "los Estados Financieros Intermedios").

En nuestra opinión, los Estados Financieros Intermedios adjuntos expresan, en todos los aspectos significativos, la imagen fiel del patrimonio y de la situación financiera de la Sociedad a 30 de junio de 2021, así como de sus resultados y flujos de efectivo correspondientes al período de seis meses terminado en dicha fecha, de conformidad con el marco normativo de información financiera que resulta de aplicación (que se identifica en la nota 2.a de las notas explicativas) y, en particular, con los principios y criterios contables contenidos en el mismo.

Fundamento de la opinión

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

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

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

Cuestiones clave de la auditoría

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

Capitalización y análisis de recuperabilidad de gastos de desarrollo

Descripción

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

Dada la relevancia del importe capitalizado al 30 de junio de 2021 en concepto de desarrollo, que asciende a 53,9 millones de euros, y el elevado grado de juicio requerido en la realización de las estimaciones anteriormente indicadas, hemos considerado que la situación descrita constituye una cuestión clave de nuestra auditoría.

Procedimientos aplicados en la auditoría

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

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

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

Capitalización y análisis de recuperabilidad de gastos de desarrollo

Descripción

Procedimientos aplicados en la auditoría

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

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

Otra información: Informe de gestión intermedio

La otra información comprende exclusivamente el informe de gestión intermedio correspondiente al período de seis meses terminado el 30 de junio de 2021, que contiene las explicaciones que los administradores de la Sociedad consideran oportunas sobre los hechos importantes acaecidos en este período y su incidencia en los Estados Financieros Intermedios presentados, así como sobre la información requerida conforme a lo previsto en el artículo 15 del Real Decreto 1362/2007, cuya formulación es responsabilidad de los administradores de la Sociedad y no forma parte integrante de los Estados Financieros Intermedios.

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

Sobre la base del trabajo realizado, según lo descrito en el párrafo anterior, la información que contiene el informe de gestión intermedio concuerda con la de los Estados Financieros Intermedios correspondientes al período de seis meses terminado el 30 de junio de 2021 y su contenido y presentación son conformes a la normativa que resulta de aplicación.

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

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

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

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

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

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

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

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

Informe sobre otros requerimientos legales y reglamentarios

Periodo de contratación

La Junta General de Accionistas celebrada el 28 de junio de 2021 nos nombró como auditores por un período de 1 año, contados a partir del ejercicio finalizado el 31 de diciembre de 2020.

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

DELOITTE, S.L.

Inscrita en el R.O.A.C. N° S0692



Javier Pont Rey

Inscrito en el R.O.A.C. N° 20163

29 de julio de 2021

Col·legi
de Censors Jurats
de Comptes
de Catalunya

DELOITTE, S.L.

2021 Núm. 20/21/10018

IMPORT COL·LEGAL: 96,00 EUR

Informe d'auditoria de comptes subjecte
a la normativa d'auditoria de comptes
espanyola o internacional

Anexo I de nuestro informe de auditoría

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Oryzon Genomics, S.A.

Estados Financieros Intermedios a 30 de Junio de 2021

Incluye Informe de auditoría independiente de Estados Financieros Intermedios.

Estados Financieros Intermedios

ORYZON GENOMICS, S.A.
BALANCE DE SITUACIÓN A 30 DE JUNIO DE 2021

(expresado en euros)

ACTIVO	Nota	30.06.2021	31.12.2020
ACTIVO NO CORRIENTE		57.019.964	51.729.403
Inmovilizado intangible	6	54.496.489	49.216.370
Desarrollo		53.913.241	49.008.776
Aplicaciones informáticas		52.729	33.004
Otro inmovilizado intangible		530.519	174.590
Inmovilizado material	5	646.258	643.923
Instalaciones técnicas y otro inmovilizado material		646.258	643.923
Inversiones financieras a largo plazo	8	64.975	66.447
Instrumentos de patrimonio		40.800	40.800
Otros activos financieros		24.175	25.647
Activos por impuesto diferido	14	1.811.972	1.802.663
ACTIVO CORRIENTE		38.256.308	42.377.340
Existencias		294.242	316.834
Materias primas y otros aprovisionamientos		294.242	316.834
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	8, 9	4.036.579	2.351.004
Deudores varios		-	-
Personal		-	-
Activos por impuesto corriente	14	2.483.431	1.299.337
Otros créditos con las Administraciones Públicas	14	1.553.148	1.051.667
Inversiones financieras a corto plazo	8	-	-
Otros activos financieros		-	-
Periodificaciones a corto plazo		196.607	104.614
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	8	33.728.880	39.604.888
Tesorería		33.728.880	39.604.888
TOTAL ACTIVO		95.276.002	94.106.743

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del balance de situación a 30 de junio de 2021.

ORYZON GENOMICS, S.A.
BALANCE DE SITUACIÓN A 30 DE JUNIO DE 2021

(expresado en euros)

PATRIMONIO NETO Y PASIVO	Nota	30.06.2021	31.12.2020
PATRIMONIO NETO		74.930.138	75.930.791
Fondos propios	10	69.494.221	70.522.802
Capital		2.653.145	2.653.145
Capital suscrito	10a	2.653.145	2.653.145
Prima de emisión		73.961.281	73.961.281
Reservas		(2.008.294)	(1.998.093)
Legal y estatutarias	10b	47.182	47.182
Otras reservas		(2.055.476)	(2.045.275)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	10d	(693.974)	(693.974)
Resultados de ejercicios anteriores		(3.399.557)	-
(Resultados negativos de ejercicios anteriores)		(3.399.557)	-
Resultado del ejercicio	3	(1.018.380)	(3.399.557)
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	5.435.917	5.407.989
PASIVO NO CORRIENTE		14.355.653	10.482.901
Provisiones a largo plazo		329.060	-
Obligaciones por prestaciones a largo plazo al personal		329.060	-
Deudas a largo plazo	11	12.214.621	8.680.238
Deuda con entidades de crédito		9.208.368	5.301.794
Otros pasivos financieros		3.006.253	3.378.444
Pasivos por impuesto diferido	14	1.811.972	1.802.663
PASIVO CORRIENTE		5.990.211	7.693.051
Deudas a corto plazo	11	3.204.126	4.854.032
Deuda con entidades de crédito		2.165.782	3.790.701
Otros pasivos financieros		1.038.344	1.063.331
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	12	2.786.085	2.839.019
Proveedores		2.168.097	2.004.787
Personal (remuneraciones pendientes de pago)		315.971	536.537
Otras deudas con las Administraciones Públicas	14	302.017	297.695
TOTAL PATRIMONIO NETO Y PASIVO		95.276.002	94.106.743

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del balance de situación a 30 de junio de 2021.

ORYZON GENOMICS, S.A.

**CUENTA DE PÉRDIDAS Y GANANCIAS CORRESPONDIENTE AL PERIODO
DE SEIS MESES TERMINADO EL 30 DE JUNIO DE 2021**

(expresado en euros)

	Nota	<u>Junio 2021</u>	<u>Junio 2020</u>
OPERACIONES CONTINUADAS			
Trabajos realizados por la empresa para su activo	6	4.904.465	5.726.772
Aprovisionamientos	15b	(397.482)	(286.023)
Consumo de materiales y mercaderías		(397.482)	(286.023)
Otros ingresos de explotación		9.808	719
Ingresos accesorios y otros de gestión corriente		1.771	-
Subvenciones de explotación incorporadas al resultado del ejercicio	19	8.037	719
Gastos de personal	15c	(2.385.960)	(1.852.943)
Sueldos, salarios y asimilados		(2.132.593)	(1.602.814)
Cargas sociales		(253.367)	(250.129)
Otros gastos de explotación	15d	(5.380.173)	(5.744.534)
Servicios exteriores		(5.345.229)	(5.734.311)
Tributos		(34.944)	(10.223)
Amortización del inmovilizado	5 y 6	(68.512)	(74.523)
Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado	5	(403)	(327)
Resultados por enajenaciones y otros		(403)	(327)
Otros resultados		-	-
RESULTADO DE EXPLOTACIÓN		<u>(3.318.257)</u>	<u>(3.839.370)</u>
Ingresos financieros		-	3
De valores negociables y otros instrumentos financieros-		-	3
De terceros		-	3
Gastos financieros	15g	(221.574)	(228.457)
Por deudas con terceros		(221.574)	(228.457)
Diferencias de cambio	15f	28.711	(9.747)
RESULTADO FINANCIERO		<u>(192.863)</u>	<u>(238.201)</u>
RESULTADO ANTES DE IMPUESTOS		<u>(3.511.120)</u>	<u>(2.469.069)</u>
Impuestos sobre beneficios	14	2.492.740	1.116.585
RESULTADO DEL PERIODO		<u>(1.018.380)</u>	<u>(1.352.484)</u>

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante de la cuenta de pérdidas y ganancias correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021.

ORYZON GENOMICS, S.A.

ESTADO DE CAMBIOS EN EL PATRIMONIO NETO CORRESPONDIENTE AL PERIODO DE SEIS MESES TERMINADO AL 30 DE JUNIO DE 2021

(Expresado en euros)

A) ESTADO DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS

	Nota	<u>Junio 2021</u>	<u>Junio 2020</u>
Resultado de la cuenta de pérdidas y ganancias		<u>(1.018.380)</u>	<u>(1.352.484)</u>
Ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto			
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	37.237	-
Efecto impositivo	14 y 19	(9.309)	-
Total ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto		<u>27.928</u>	<u>-</u>
Transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias			
Subvenciones, donaciones y legados recibidos		-	-
Efecto impositivo		-	-
Total transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias		<u>-</u>	<u>-</u>
TOTAL DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS		<u>(990.452)</u>	<u>(1.352.484)</u>

B) ESTADO TOTAL DE CAMBIOS EN EL PATRIMONIO NETO

	Nota	Capital escriturado	Prima de emisión	Reservas	(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	Resultados de ejercicios anteriores	Resultado del Ejercicio	Subvenciones, donaciones y legados y recibidos	TOTAL
SALDO A 31 DE DICIEMBRE DE 2019		2.289.495	80.178.898	(6.307.235)	(693.974)	(15.815.491)	(3.684.808)	5.162.003	61.128.888
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(1.352.484)	-	(1.352.484)
Operaciones con socios o propietarios									
Aumentos de capital	10	363.650	19.637.100	(2.089.261)	-	-	-	-	17.911.489
Operaciones con acciones propias	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Otras variaciones del patrimonio neto	3,10	-	-	-	-	(3.683.808)	3.684.808	-	-
SALDO A 30 DE JUNIO DE 2020		2.653.145	99.815.998	(8.396.496)	(693.974)	(19.500.299)	(1.352.484)	5.162.003	77.687.893
SALDO A 31 DE DICIEMBRE DE 2020		2.653.145	73.961.281	(1.998.093)	(693.974)	-	(3.399.557)	5.407.989	75.930.791
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(1.018.380)	27.928	(990.452)
Operaciones con socios o propietarios									
Aumentos de capital		-	-	-	-	-	-	-	-
Operaciones con acciones propias		-	-	-	-	-	-	-	-
Otras variaciones del patrimonio neto	3,10	-	-	(10.201)	-	(3.399.557)	3.399.557	-	(10.201)
SALDO A 31 DE JUNIO DE 2021		2.653.145	73.961.281	(2.008.294)	(693.974)	(3.399.557)	(1.018.380)	5.435.917	74.930.138

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del estado de cambios en el patrimonio neto correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021

ORYZON GENOMICS, S.A.
ESTADO DE FLUJOS DE EFECTIVO CORRESPONDIENTE AL PERIODO
DE SEIS MESES TERMINADO EL 30 DE JUNIO DE 2021

(expresado en euros)

	Nota	<u>Junio 2021</u>	<u>Junio 2020</u>
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE EXPLOTACIÓN		(2.101.064)	(3.167.779)
Resultado del ejercicio antes de impuestos		(3.511.120)	(2.469.069)
Ajustes del resultado		534.421	294.922
Amortización del inmovilizado (+)	5 y 6	68.512	74.532
Variación de provisiones (+/-)		-	-
Resultados por bajas y enajenaciones del inmovilizado (+/-)	5	403	327
Ingresos financieros (-)		-	(3)
Gastos financieros (+)	15g	221.574	228.457
Diferencias de cambio (+/-)		(83.636)	(11.235)
Otros ingresos y gastos (+/-)		327.568	2.844
Cambios en el capital corriente		(297.454)	(1.731.529)
Existencias (+/-)		22.592	(74.487)
Deudores y otras cuentas a cobrar (+/-)		(501.481)	(549.371)
Otros activos corrientes (+/-)		(91.993)	(57.353)
Acreedores y otras cuentas a pagar (+/-)		273.428	(1.050.318)
Otros activos y pasivos no corrientes (+/-)		-	-
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación		1.173.089	737.897
Pagos de intereses (-)		(126.248)	(123.708)
Cobros de intereses (+)		-	2
Cobros (pagos) por impuesto sobre beneficios (+/-)		1.299.337	861.603
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE INVERSIÓN		(5.687.864)	(4.735.315)
Pagos por inversiones (-):		(5.690.270)	(4.735.315)
Inmovilizado intangible	6	(5.623.784)	(4.694.660)
Inmovilizado material	5	(65.560)	(40.655)
Otros activos financieros	8	(926)	-
Cobros por desinversiones (+):		2.406	-
Otros activos financieros		2.406	-
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE FINANCIACIÓN		1.827.880	21.706.308
Cobros y pagos por instrumentos de patrimonio		-	19.840.885
Emisión de instrumentos de patrimonio (+)	10	-	19.840.885
Subvenciones, donaciones y legados recibidos (+)		-	-
Cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero		1.827.880	1.865.423
Emisión		4.560.151	6.100.000
Deudas con entidades de crédito (+)		4.300.000	6.100.000
Otras deudas (+)		260.151	-
Devolución y amortización de		(2.732.271)	(4.234.577)
Deudas con entidades de crédito (-)		(2.026.024)	(3.608.172)
Otras deudas (-)		(706.247)	(626.405)
EFFECTO DE LAS VARIACIONES DE LOS TIPOS DE CAMBIO		85.040	7.418
AUMENTO/DISMINUCIÓN NETA DEL EFECTIVO O EQUIVALENTES		(5.876.008)	13.810.632
Efectivo o equivalentes al comienzo del periodo		39.604.888	35.110.993
Efectivo o equivalentes al final del periodo		33.728.880	48.921.625

Las Notas 1 a 23 adjuntas forman parte integrante del estado de flujos de efectivo correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021.

ORYZON GENOMICS, S.A.

NOTAS EXPLICATIVAS A 30 DE JUNIO DE 2021

1. Actividad

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

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

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

Las actividades enumeradas podrán ser desarrolladas por la Sociedad, total o parcialmente, de modo indirecto, mediante titularidad de acciones o participaciones en sociedades con objeto idéntico o análogo.

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

2. Bases de presentación de las cuentas anuales

a) Marco normativo de información financiera

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

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

No se han producido variaciones significativas por la adaptación a las modificaciones del Plan General de Contabilidad en los Estados Financieros de la Sociedad para el ejercicio 2021.

A efectos de aplicación de las Normas Internacionales de Información Financiera (NIIF), se presentan a continuación los ajustes de reconciliación identificados en el balance de situación a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020, y en la cuenta de pérdidas y ganancias a 30 de junio de 2021 y 2020.

	<u>30.06.2021</u>	<u>30.06.2021</u>
RESULTADO DEL EJERCICIO (PGC)	(1.018.380)	(1.352.484)
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	4.527	2.999
<i>Otros gastos de explotación</i>	70.992	71.640
<i>Amortización del inmovilizado</i>	(59.790)	(60.396)
<i>Gastos financieros</i>	(6.675)	(8.245)
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	25.126	(98.739)
<i>Deterioro y resultado por enajenaciones de instrumentos financieros</i>	25.126	(98.739)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	-	-
TOTAL AJUSTES NIIF	29.653	(95.740)
RESULTADO DEL EJERCICIO (NIIF)	(988.727)	(1.448.224)
	<u>30.06.2021</u>	<u>31.12.2020</u>
PATRIMONIO NETO (PGC)	74.930.138	75.930.791
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	(62.457)	(69.984)
<i>Resultado del periodo</i>	4.527	6.772
<i>Resultados de ejercicios anteriores</i>	(66.984)	(73.756)
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(75.384)	(100.510)
<i>Resultado del periodo</i>	25.126	(5.960)
<i>Resultados de ejercicios anteriores</i>	(110.510)	(94.550)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(5.435.917)	(5.407.989)
TOTAL AJUSTES NIIF	(5.573.758)	(5.575.483)
PATRIMONIO NETO (NIIF)	69.356.380	70.355.308

	<u>30.06.2021</u>	<u>31.12.2020</u>
TOTAL ACTIVO (PGC)	95.276.002	94.106.743
<u>ACTIVO NO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	468.336	528.126
<i>Terrenos y construcciones</i>	468.336	528.126
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(1.973)	(2.073)
<i>Instrumentos de patrimonio</i>	-	-
<i>Otros activos financieros</i>	(1.973)	(2.073)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(7.247.889)	(7.210.652)
<u>ACTIVO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(73.411)	(98.437)
<i>Otros activos financieros</i>	-	-
<i>Tesorería</i>	(73.411)	(98.437)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	-	-
<i>Deudores varios</i>	2.483.431	1.297.178
<i>Activos por impuesto corriente</i>	(2.483.431)	(1.297.1778)
TOTAL AJUSTES NIIF	(6.854.937)	(6.783.036)
TOTAL ACTIVO (NIIF)	88.421.065	87.323.707
	<u>30.06.2021</u>	<u>31.12.2020</u>
TOTAL PASIVO (PGC)	20.345.864	18.175.952
<u>PASIVO NO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	388.806	453.123
<i>Otros pasivos financieros</i>	388.806	453.126;3
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(1.811.972)	(1.802.663)
<u>PASIVO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	141.987	141.897
<i>Otros pasivos financieros</i>	141.987	141.897
TOTAL AJUSTES NIIF	(1.281.179)	(1.207.553)
TOTAL PASIVO (NIIF)	19.064.685	16.968.399

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

b) Principios contables

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

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

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

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

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

d) Comparación de la información

La cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto y el estado de flujos de efectivo correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021 se han elaborado de forma comparativa con los correspondientes al mismo período finalizado el 30 de junio de 2020. El balance de situación a 30 de junio de 2021 se presenta de forma comparativa con el de 31 de diciembre de 2020. Asimismo, todas las notas explicativas son comparativas de acuerdo a lo considerado en la elaboración de dichos Estados Financieros intermedios.

e) Clasificación de las partidas corrientes y no corrientes

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

f) Cambios en estimaciones

En la formulación de los Estados financieros intermedios correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021 no se ha producido ningún cambio relevante en relación con las estimaciones significativas aplicadas en la formulación de las cuentas anuales del ejercicio 2020.

g) Cambios de criterios contables

En la elaboración de los Estados financieros intermedios correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021, no se han producido cambios de criterio significativos en relación con los aplicados en la formulación de las cuentas anuales del ejercicio 2020.

3. Aplicación del resultado

El 28 de junio de 2021 la Junta General de Accionistas aprobó la aplicación del resultado del ejercicio 2020, consistente en destinar las pérdidas obtenidas de 3.399.557 euros a resultados negativos de ejercicios anteriores.

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

4. Normas de registro y valoración

Las principales normas de registro y valoración utilizadas para la formulación de las cuentas anuales son las siguientes:

a) Inmovilizado intangible

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

a.1) Gastos de investigación y desarrollo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Adicionalmente, en el caso de que existan dudas razonables sobre el éxito técnico o la rentabilidad económico-comercial del proyecto de desarrollo, es decir que la viabilidad del proyecto está comprometida, si se desestima la continuación del proyecto, o si el valor neto contable del proyecto supera su valor recuperable en cuanto a las expectativas de generación futura de ingresos, se producirá un deterioro sobre los importes registrados en el activo imputándose directamente a pérdidas del ejercicio.

a.2) Propiedad industrial

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

a.3) Aplicaciones informáticas

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

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

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

b) Inmovilizado material

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

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

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

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

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

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

Adicionalmente se aplican las siguientes normas particulares:

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

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

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

c) Deterioro de valor del inmovilizado intangible y material

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

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

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

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

d) Arrendamientos

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

Arrendamientos operativos

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

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

e) Instrumentos financieros

e.1) Activos financieros

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

e.1.1) Activos Financieros a coste amortizado

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

sobre el importe del principal pendiente.

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

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

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

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

e.1.2) Activos Financieros a coste

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

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

e.2) Pasivos financieros a coste amortizado:

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

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

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

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

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

e.3) Fianzas entregadas y recibidas

La diferencia entre el valor razonable de las fianzas entregadas y recibidas y el importe desembolsado o cobrado es considerada como un pago o cobro anticipado por el arrendamiento operativo o prestación del servicio, que se imputa a la cuenta de pérdidas y ganancias durante el periodo del arrendamiento o durante el periodo en el que se preste el servicio.

Cuando se trata de fianzas, en aplicación del principio de importancia relativa, no se realiza el descuento de flujos de efectivo dado que su efecto no es significativo.

e.4) Instrumentos de patrimonio propio

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

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

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

f) Existencias

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

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

g) Subvenciones, donaciones y legados recibidos

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

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

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

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

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

Asimismo, los préstamos con entidades públicas sin interés o con intereses inferiores al tipo de mercado, reconocen una subvención en el patrimonio neto del balance minorada por el efecto impositivo. El efecto impositivo se reconoce en el Balance en el epígrafe de pasivos por impuesto diferido. Los tipos de interés utilizados en el reconocimiento de subvenciones implícitas para los préstamos históricos anteriores a 31 de diciembre de 2017 corresponden a una tasa del 6,42%; para los préstamos correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018 al 2,57%, y para los préstamos concedidos entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de junio de 2021 al 2,35%.

Atendiendo al fondo de las operaciones, el tratamiento de dichos préstamos a tipo de interés

cero o inferior a mercado, ponen de manifiesto una subvención por diferencia entre el importe recibido y el valor razonable de la deuda determinada y el reconocimiento por separado del importe correspondiente a pasivos por impuestos diferidos.

h) Impuesto sobre beneficios

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

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

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

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

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

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

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

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

futuros.

i) Provisiones y contingencias

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

i.1) Provisiones

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

i.2) Pasivos contingentes

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

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

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

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

j) Transacciones entre partes vinculadas

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

k) Ingresos y gastos

Los ingresos y gastos se imputan en función del criterio de devengo, es decir, cuando se produce la corriente real de bienes y servicios que los mismos representan, con independencia del momento en que se produzca la corriente monetaria o financiera derivada de ellos y reconociendo en su caso los ingresos anticipados.

Los ingresos se valoran por el valor razonable de la contraprestación recibida, deducidos descuentos e impuestos.

Los ingresos se reconocen cuando el importe de estos se puede valorar con fiabilidad, es probable que los beneficios económicos futuros vayan a percibirse por la Sociedad, y se cumplen las condiciones específicas para cada una de las actividades tal y como se detalla a continuación:

Ingresos por prestación de servicios

En cuanto a los ingresos por prestación de servicios, éstos se reconocen considerando el grado de realización de la prestación a la fecha de balance, siempre y cuando el resultado de la transacción pueda ser estimado con fiabilidad.

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

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

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

1) Pagos basados en instrumentos de patrimonio

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

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

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

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

m) Transacciones en moneda extranjera

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

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

n) Estado de flujos de efectivo

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

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

o) Elementos patrimoniales de naturaleza medioambiental

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

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

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

p) Partidas corrientes y no corrientes

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

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

5. Inmovilizado material

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

Coste	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Saldo al 31.12.19	1.559.355	874.816	2.434.170
Entradas	21.812	130.872	152.684
Salidas	(22.678)	(46.894)	(69.572)
Saldo al 31.12.20	1.558.489	958.794	2.517.282
Entradas	40.867	24.693	65.560
Salidas	(18.197)	(18.389)	(36.586)
Saldo al 30.06.21	1.581.159	965.98	2.546.256

La variación de la amortización acumulada es la siguiente:

Amortización Acumulada	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Saldo al 31.12.19	(1.346.777)	(456.113)	(1.802.890)
Dotaciones a la amortización	(60.542)	(72.074)	(132.616)
Bajas	18.477	43.669	62.146
Saldo al 31.12.20	(1.388.842)	(484.518)	(1.873.360)
Dotaciones a la amortización	(25.264)	(37.558)	(62.822)
Bajas	17.794	18.389	36.183
Saldo al 30.06.21	(1.396.312)	(503.687)	(1.899.999)

El valor neto contable del inmovilizado material es el siguiente:

Neto	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Coste 31.12.20	1.558.489	958.794	2.517.283
Amortización acumulada	(1.388.842)	(484.518)	(1.873.360)
Neto 31.12.20	169.647	474.276	643.923
Coste 30.06.21	1.581.159	695.098	2.546.257
Amortización acumulada	(1.396.312)	(503.687)	(1.899.999)
Neto 30.06.21	184.847	461.411	646.258

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2021 y el 30 de junio de 2021 y el ejercicio 2020 se han producido pérdidas correspondientes a bajas de elementos de inmovilizado por valor de 403 y 4.584 euros respectivamente.

El valor de los elementos del inmovilizado material que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 30 de junio de 2021 y 31 de diciembre de 2020 asciende a 1.164.208 y 1.188.726 euros, respectivamente.

A 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 no existían compromisos relevantes de inversión de activos materiales.

A 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 los activos se encuentran asegurados y cubiertos con respecto a contenido (incendio y prestaciones complementarias) por un valor máximo de 1.959 miles de euros.

6. Inmovilizado intangible

Los saldos y variaciones de los valores brutos son:

Coste	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Saldo al 31.12.19	42.779.370	-	103.358	407.856	43.290.584
Entradas	9.521.121	-	3.000	174.590	9.698.711
Salidas	-	-	-	(407.856)	(407.856)
Saldo al 31.12.20	52.300.491	-	106.358	174.590	52.581.439
Entradas	4.904.465	-	25.415	530.519	5.460.399
Salidas	-	-	(20.224)	(174.590)	(194.814)
Saldo al 30.06.21	57.204.956	-	111.549	530.519	57.847.024

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

Amortización acumulada	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Saldo al 31.12.19	(3.291.715)	-	(60.919)	-	(3.352.634)
Dotación a la amortización	-	-	(12.435)	-	(12.435)
Salidas	-	-	-	-	-
Saldo al 31.12.20	(3.291.715)	-	(73.354)	-	(3.365.069)
Dotación a la amortización	-	-	(5.690)	-	(5.690)
Salidas	-	-	20.224	-	20.224
Saldo al 30.06.21	(3.291.715)	-	(58.820)	-	(3.350.535)

El valor neto contable del inmovilizado intangible es el siguiente:

Neto	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Coste al 31.12.20	52.300.491	-	106.358	174.590	52.581.439
Amortización 31.12.20	(3.291.715)	-	(73.354)	-	(3.365.069)
Neto al 31.12.20	49.008.776	-	33.004	174.590	49.216.370
Coste al 30.06.21	57.204.956	-	111.549	530.519	57.847.024
Amortización 30.06.21	(3.291.715)	-	(58.820)	-	(3.350.535)
Neto al 30.06.21	53.913.241	-	52.729	530.519	54.496.489

En el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2021, dentro del epígrafe “Otro Inmovilizado intangible”, se recogen los importes correspondientes a anticipos realizados del inmovilizado intangible relativos a Desarrollo.

Durante los primeros seis meses del ejercicio 2021 y 2020 no ha habido bajas de inmovilizado intangible que hayan generado resultado alguno en la cuenta de pérdidas y ganancias.

El valor de los elementos del inmovilizado intangible que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 ascienden a 3.313 y 3.323 miles de euros respectivamente, correspondiéndose principalmente a los activos licenciados en el año 2014 a Roche de los cuales la Sociedad recuperó los derechos de explotación en enero de 2018.

a) Gastos de desarrollo

El detalle del movimiento de las líneas de desarrollo, que incluye el importe activado y las amortizaciones practicadas en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021, es el siguiente:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.20	Alta	Traspaso/ Baja	Deterioro	Amortización	Saldo neto 30.06.21
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	37.676.274	3.391.783	-	-	-	41.068.057
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	6.141.665	204.016	-	-	-	6.345.681
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	5.190.838	1.308.666	-	-	-	6.499.503
Total	49.008.776	4.904.465	-	-	-	53.913.241

El detalle del movimiento de las líneas de desarrollo en el ejercicio 2020 es el siguiente:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.19	Alta	Traspaso/ Baja	Deterioro	Amortización	Saldo neto 31.12.20
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	30.270.441	7.405.833	-	-	-	37.676.274
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	5.982.222	159.443	-	-	-	6.141.665
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	3.234.992	1.955.846	-	-	-	5.190.838
Total	39.487.655	9.521.121	-	-	-	49.008.776

En la formulación de los estados financieros intermedios correspondientes a los seis primeros meses del ejercicio 2021 y de las cuentas anuales del ejercicio 2020, se ha mantenido el criterio de no capitalizar los gastos de investigación y se han aplicado los criterios de capitalización indicados en nota 4.a.1.

A continuación, se presentan los gastos de desarrollo reconocidos en balance a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020, por proyecto y fases a la que corresponden:

Proyectos de desarrollo a 30 de junio de 2021

PROYECTO (Importes en euros)	INVESTIGACION (anterior a la Preclínica)	DESARROLLO (Preclínica) (Clínica)		TOTAL (Investigación y desarrollo)
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	0,0	11.013.667	30.054.390	41.068.057
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	0,0	6.345.681	0,0	6.345.681
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	0,0	0,0	6.499.503	6.499.503
Total	0,0	17.359.348	36.553.893	53.913.241

Proyectos de desarrollo a 31 de diciembre de 2020

PROYECTO (Importes en euros)	INVESTIGACION (anterior a la Preclínica)	DESARROLLO (Preclínica) (Clínica)		TOTAL (Investigación y desarrollo)
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	0,0	11.013.667	26.662.607	37.676.274
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	0,0	6.141.665	0,0	6.141.665
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	0,0	0,0	5.190.838	5.190.838
Total	0,0	17.155.332	31.853.444	49.008.776

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

b) Programa de fármacos epigenéticos contra enfermedades neurodegenerativas (VAFIDEMSTAT ORY-2001).

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

Dentro de nuestra plataforma epigenética, se desarrollan diferentes enfoques y aproximaciones con el objeto de lograr moléculas terapéuticas en diferentes indicaciones. Así, dentro del programa en CNS (central neurological system), buscamos demostraciones que nuestras moléculas, y particularmente nuestro fármaco candidato vafidemstat (ORY-2001), mitigue los síntomas y enlentezca o detenga la progresión de la degeneración neuronal en diferentes enfermedades como el Alzheimer, la esclerosis múltiple, o enfermedades psiquiátricas como el síndrome autista, el síndrome TDAH o el trastorno límite de la personalidad. En esta línea de diversificación y mitigación del riesgo, en los últimos años se han financiado diferentes proyectos a través de recursos propios, coadyuvados en algunos casos con subvenciones públicas y préstamos a la I+D.

Vafidemstat (ORY-2001) es un inhibidor de la Demetilasa Especifica 1 de Lisinas (LSD1) optimizado para su uso en enfermedades del sistema nervioso. Es una pequeña molécula con buenas propiedades farmacológicas, es biodisponible por vía oral y tiene una capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica remarcable, con un buen perfil de seguridad y selectividad.

En el ejercicio 2016 el estudio de Fase I de vafidemstat (ORY-2001) recibió la aprobación de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Este Ensayo de Fase I se llevó a cabo en el Centro de Investigación de Fármacos del Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (CIM-Sant Pau), y permitió evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de vafidemstat en individuos sanos jóvenes y de edad avanzada.

En la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC-2017) que tuvo lugar en julio de 2017 en Londres (Reino Unido), Oryzon presentó los datos del estudio en una comunicación titulada "First-in-Human Phase I Results Show Safety, Tolerability and Brain Penetration of ORY-2001, an Epigenetic Drug Targeting LSD1 and MAO-B". La administración controlada a voluntarios sanos de dosis ascendentes, primero únicas y después múltiples, se llevó a cabo con éxito sin que se detectasen cambios clínicos significativos. En total participaron en el estudio 106 voluntarios, jóvenes y ancianos. Los datos de seguridad fueron plenamente satisfactorios sin cambios clínicos significativos. La tolerancia observada en ancianos fue similar a la de los voluntarios jóvenes.

El comportamiento farmacocinético resultó lineal con las diferentes dosis y la vida media del fármaco permite administrar vafidemstat de forma eficaz con una sola dosis diaria oral. Se realizó la determinación de la exposición en cerebro mediante la medición de los niveles efectivos del fármaco en líquido cefalorraquídeo a diferentes dosis, que fue positiva. La farmacodinamia del

fármaco (PD) fue monitorizada mediante una tecnología recientemente desarrollada y patentada por la propia compañía y que permite asegurar que el fármaco hace su efecto bioquímico en las células del voluntario o el paciente.

Los resultados de este estudio de Fase I fueron publicados recientemente en la revista médica internacional CNS Drugs, en un artículo titulado "First-in-human randomized trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the KDM1A inhibitor vafidemstat".

La enfermedad de Alzheimer (EA).

Las lesiones neuropatológicas del Alzhéimer han sido descritas en detalle en los últimos años, sin embargo, la etiología de la misma sigue siendo un territorio desconocido. Los estudios genéticos iniciales han permitido la identificación de algunos de los factores genéticos involucrados en la enfermedad al menos como factores de predisposición. Recientemente, la variación epigenética del genoma ha capturado también un gran interés, debido a las evidencias de su participación en diversas patologías humanas, entre las que se encuentran algunas enfermedades neurológicas. Recientes investigaciones han analizado el estado de metilación del ADN en el cerebro de pacientes con EA y concluyen en la existencia de modificaciones epigenéticas asociadas a la enfermedad.

La modificación de los complejos epigenéticos que regulan la transcripción de genes neuronales que puedan estar implicados en la supervivencia neuronal o en la plasticidad sináptica está siendo explorada por la industria farmacéutica de forma reciente en diversos programas tendientes a desarrollar inhibidores específicos de HDAC-2 y HDAC-6. LSD1 forma parte también de estos complejos de regulación de la transcripción.

En los últimos años la molécula vafidemstat ha demostrado ser lo suficientemente avanzada y refinada para su desarrollo en humanos y ha mostrado unos resultados significativos en los modelos de Alzheimer de ratón con envejecimiento acelerado SAMP8. Estos ratones tratados con el fármaco experimental de la Sociedad por vía oral durante tiempos crecientes como una semana, un (1) mes, dos (2) o cuatro (4) meses mostraron una recuperación completa de sus capacidades de memoria hasta los niveles de sus congéneres normales. El tratamiento produce además cambios en la expresión génica del hipocampo con un incremento de la expresión de genes relacionados con supervivencia neuronal, plasticidad sináptica y consolidación de memoria. También se observa una disminución de la expresión de genes relacionados con la neuroinflamación.

Diferentes experimentos sugieren que vafidemstat es un fármaco con potencial curativo o de "modificación de la enfermedad". En enfermos de EA y otras enfermedades neurodegenerativas, el deterioro cognitivo va acompañado frecuentemente por episodios de agitación, agresividad, psicosis, apatía y depresión. Los datos preclínicos presentados demuestran que vafidemstat reduce la agresividad exacerbada de los ratones SAMP8 a niveles normales y reduce también la evitación social en modelos de ratas mantenidas en aislamiento, y aumenta la sociabilidad en modelos de comportamiento de jaula con tres cámaras (ver el apartado Trastornos de la conducta y agresividad más abajo).

ETHERAL (por sus siglas en inglés "Epigenetic THERapy in ALzheimer's Disease") es un estudio clínico con vafidemstat que se ha llevado a cabo en 17 Hospitales europeos de España, Francia y del Reino Unido. ETHERAL es un estudio de Fase IIa aleatorizado, de doble ciego, controlado, de tres brazos paralelos, uno con placebo y dos con dosis activas, de 24 semanas de duración para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de vafidemstat en pacientes con EA en estadio leve y moderado. El estudio incorporaba múltiples objetivos secundarios, entre otros, evaluar el efecto del fármaco sobre la evolución de la memoria y sobre alteraciones del comportamiento como la agresividad, apatía y la desconexión social. En el ensayo se midieron los niveles de diversos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR). Tras los primeros 6 meses

en doble ciego, el ensayo continuó durante 6 meses adicionales en los que los enfermos del grupo placebo control fueron reaseñados a los dos brazos de intervención farmacológica. Se reclutaron un total de 117 pacientes de Alzheimer en el brazo Europeo del Ensayo, y tras recibir la aprobación (IND) de la Agencia Regulatoria del Medicamento norteamericana (FDA) para llevar a cabo en EE.UU. el brazo americano del ensayo ETHERAL (ETHERAL-US), se reclutaron allí 24 pacientes.

Tras presentar datos preliminares de la cohorte europea de ETHERAL tras 6 meses de tratamiento en abril de 2020 en la conferencia AAT-AD/PD 2020 y posteriormente en julio de 2020 en la conferencia AAIC-2020, la Sociedad presentó datos de seguridad y eficacia después de 12 meses de tratamiento de ETHERAL en la 15ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades de Alzheimer y Parkinson y trastornos neurológicos relacionados, AD/PD-2021, que se celebró del 9 al 14 de marzo de 2021 en formato virtual, a través de un póster titulado "DATOS TOPLINE DEL ENSAYO DE FASE II ETHERAL". Esta comunicación confirma los resultados preliminares de la cohorte europea de ETHERAL presentados anteriormente y describe ahora los datos de los 116 pacientes de la cohorte europea más los 24 pacientes de la cohorte de EE.UU. ETHERAL alcanzó su objetivo principal; los datos agregados de los 140 pacientes demuestran que vafidemstat exhibe un buen perfil de seguridad y es bien tolerado por los pacientes con EA, con muy pocos eventos de seguridad (solo se informaron 2 eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo tratado con placebo y 2 en los brazos de intervención).

También se presentaron datos de cambios en biomarcadores relevantes. En los datos agregados de los 140 pacientes, vafidemstat redujo significativamente los niveles de la proteína proinflamatoria YKL40 en el LCR durante el primer período de tratamiento de 6 meses, y estas reducciones en los niveles de YKL40 en el LCR se mantuvieron después de 12 meses de tratamiento en ambos brazos de tratamiento. Este resultado es consistente con investigaciones preclínicas previas ya que vafidemstat reduce notablemente los niveles cerebrales de YKL40 en modelos preclínicos de inflamación del sistema nervioso. En los pacientes con EA tratados con vafidemstat a la dosis alta, se observó una señal de reducción en la cadena ligera del neurofilamento, un biomarcador predictivo de la progresión de la EA. No se observaron cambios significativos en otros biomarcadores de LCR. El análisis de las evaluaciones cognitivas muestra que no hubo diferencias significativas en la cognición entre los tres grupos experimentales durante el primer período de tratamiento de 6 meses en los 140 pacientes agregados de las cohortes europea y de EE.UU. Los análisis de resonancia magnética y otros parámetros del estudio aún se están evaluando.

La esclerosis múltiple (EM).

La EM es una enfermedad auto inmunitaria que afecta el cerebro y la médula espinal (sistema nervioso central). La EM es causada por el daño a la vaina de mielina que se produce cuando el sistema inmune ataca y destruye esta cubierta. Esta vaina es la cubierta protectora que rodea las neuronas y es de suma importancia para mantener la velocidad del estímulo nervioso necesaria para el correcto funcionamiento de las neuronas motoras.

Hay dos formas, la forma denominada remisión-recaída (RR) en la que brotes de la enfermedad son sucedidos por periodos de enfermedad inactiva, y la forma progresiva, mucho más agresiva. No se conoce cura para la EM hasta el momento. Sin embargo, existen tratamientos que pueden retrasar la enfermedad, especialmente la forma RR. El objetivo de los tratamientos es controlar los síntomas y mantener una calidad de vida razonable. Los medicamentos a menudo se toman durante un tiempo prolongado. Estos incluyen: interferón, anticuerpos monoclonales y otros inyectables; también se prescriben Esteroides para disminuir la gravedad de los ataques y otros fármacos para controlar otros síntomas como los espasmos musculares, los problemas urinarios, la fatiga o los problemas del estado de ánimo.

En el modelo de Encefalitis autoinmune inducida en ratón, uno de los modelos experimentales animales clásicos en el campo de la EM, la administración de vafidemstat protege de forma notable

la aparición de lesiones en los animales, abriendo la posibilidad de que este fármaco sea también eficaz en pacientes humanos. En la Conferencia conjunta de ECTRIMS y ACTRIMS, las Sociedades Europea y de las Américas para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple, que en el año 2017 se celebró en París, Francia en Octubre, Oryzon presentó una comunicación en la que se mostraban experimentos comparativos de eficacia preclínica con fármacos ya aprobados y comercializados para el tratamiento de la EM, Gilenya® (Fingolimod), y se demostraba que vafidemstat actuaba más rápida y eficientemente en las etapas iniciales del ataque autoinmune. También se han obtenido resultados similares en otros modelos murinos de EM como el modelo de encefalitis viral de Thylar.

La Sociedad ha llevado a cabo un estudio de Fase IIa llamado SATEEN (SeguridAd, Tolerabilidad y Eficacia de un enfoque EpigeNético para el tratamiento de la esclerosis múltiple) en diferentes hospitales españoles. SATEEN está diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos, de 36 semanas paralelo para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ORY-2001 en pacientes con esclerosis múltiple del tipo recaída-remisión (EMRR) y esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Se ha reclutado un total de dieciocho (18) pacientes, de los cuales seis (6) corresponden a la forma “progresiva-secundaria” de la enfermedad. Durante el desarrollo del estudio, y de acuerdo con los investigadores clínicos, se amplió el tratamiento en la fase de extensión en los pacientes con la forma secundaria progresiva de la enfermedad hasta un máximo de 18 meses con el objeto de determinar el posible efecto del fármaco como tratamiento de la enfermedad progresiva, lo que requiere mayor tiempo de observación clínica. Esta modificación fue aprobada por la Agencia Española del Medicamento. La compañía informará en su momento de en qué conferencias médicas se informará de los resultados de este estudio.

Agresividad y otros trastornos de la conducta

Las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas comparten en muchos casos manifestaciones o dimensiones patológicas comunes como la agresividad, la apatía, la desconexión social o la depresión. Vafidemstat ha mostrado en diversos modelos animales un potente efecto neurológico que se traduce en efectos beneficiosos en alteraciones comportamentales en diversos modelos de experimentación animal. Así en el modelo “resident-intruder” que permite medir la agresividad en ratones se pudo confirmar el potente efecto supresor de la agresión. En el modelo de rata de “aislamiento post-natal” las ratas tratadas con Vafidemstat no desarrollaban evitación social, sugiriendo un papel del fármaco en la superación de la desconexión social (“social-withdrawal”). En el modelo experimental del “ensayo de jaula con tres compartimentos”, un modelo ampliamente usado en las investigaciones en el síndrome autista, el fármaco restituía la sociabilidad y la interacción social de los animales modelo a niveles normales.

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

y agitación. Además, la mejora estadísticamente significativa en la medición del estado psiquiátrico global (NPI), así como mejoras en escalas específicas, especialmente en TLP, sugiere que vafidemstat podría tener un efecto terapéutico más amplio en estos pacientes más allá del tratamiento de la agresión.

La compañía espera publicar los datos obtenidos en este estudio REIMAGINE en una revista científica especializada durante 2021.

Estos datos obtenidos en pacientes humanos están además en concordancia con los datos recientes obtenidos por equipos investigadores independientes que exploran diferentes modelos animales de enfermedades psiquiátricas como el autismo o la esquizofrenia (ver apartado Medicina de precisión).

De forma paralela, la Sociedad ha completado otro ensayo clínico adicional centrado en la agresividad en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio moderado o severo, denominado REIMAGINE-AD. Este es un estudio de Fase IIa para determinar el efecto de vafidemstat sobre la agresividad en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio moderado o severo. En este estudio, la duración de tratamiento inicialmente prevista era de dos meses, pero siguiendo la recomendación de los investigadores clínicos se modificó posteriormente la duración inicialmente prevista de 2 meses a 6 meses con el objeto de determinar no solo el posible efecto del fármaco en la agresividad sino también en otros dominios de la enfermedad que se presentan en este estadio avanzado. Esta modificación fue aprobada por la Agencia Española del Medicamento.

La compañía presentó en el congreso AAT-AD/PD 2020, celebrado de forma virtual en el mes de abril de 2020, datos de fin de estudio (pero aún no definitivos) mediante una comunicación escrita (póster electrónico) denominada "SEGURIDAD Y EFICACIA DE VAFIDEMSTAT EN AGITACIÓN Y AGRESIÓN RELACIONADAS CON ALZHEIMER: DATOS DE 6 MESES DEL ENSAYO FASE II REIMAGINE-AD". Doce pacientes fueron reclutados y tratados durante 2, 4 o 6 meses con VAFIDEMSTAT (1,2 mg). El fármaco resultó ser seguro y bien tolerado. El tratamiento también mostró una mejora clínica estadísticamente significativa en las diversas escalas clínicas utilizadas en el estudio. Los datos se analizaron con el test de Wilcoxon de medidas repetidas de una sola cola para comparar las puntuaciones cognitivas/conductuales en la visita 1 (o screening) y la visita 8 (6 meses de tratamiento). Los resultados después de seis meses de tratamiento con VAFIDEMSTAT incluyen:

- Reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por la escala de Impresión Clínica Global de Mejoría (CGI-I) ($p < 0,05$), la escala del Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (CMAI) ($p < 0,05$), y la subescala Agitación/Agresión de 4 ítems del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) ($p < 0,05$).
- Mejora global estadísticamente significativa en el score total de NPI ($p < 0,05$).
- Mejora global estadísticamente significativa en la carga del cuidador, medida por la escala Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI) ($p < 0,05$).

La Sociedad presentó nuevos datos clínicos del ensayo clínico REIMAGINE-AD en la 15ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades de Alzheimer y Parkinson y trastornos neurológicos relacionados, AD/PD-2021, celebrado del 9 al 14 de marzo de 2021 a través de un poster en formato electrónico titulado "REIMAGINE-AD: VAFIDEMSTAT MUESTRA EFICACIA EN LA AGITACIÓN Y AGRESIÓN RELACIONADAS CON EL ALZHEIMER DESPUÉS DE 12 MESES". Vafidemstat mostró una mejora clínica significativa en las diversas escalas clínicas de agitación/agresión después de los 6 meses de tratamiento inicialmente programados, como se informó anteriormente en la conferencia AAT-AD/PD 2020. Tras una observación anecdótica de una mejora en la cognición después de 2 y 6 meses, se ofreció a los pacientes con EA moderada continuar en el estudio por 6 meses adicionales y dos de ellos aceptaron continuar por este segundo período de 6 meses. Se observó una reducción significativa de la agitación/agresión después de 12 meses de tratamiento en estos pacientes con un buen perfil

de seguridad y tolerabilidad. La observación anecdótica inicial de una mejora cognitiva en el MMSE después de 6 meses de tratamiento en estos pacientes también se confirmó a los 12 meses, con mejoras cognitivas en el MMSE de 4 a 9 puntos desde el inicio en el mes 12.

La sociedad recibió en noviembre de 2020 la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para llevar a cabo un estudio clínico de Fase IIB en Trastorno Límite de la Personalidad (Estudio PORTICO). Este estudio es un ensayo de Fase IIB, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con vafidemstat en pacientes con TLP con agitación/agresividad. En un principio está previsto incluir 156 pacientes, 78 en cada brazo del ensayo, y el ensayo contempla un análisis intermedio para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar la eficacia. Inicialmente participarán hospitales españoles, estadounidenses y de al menos otros dos países europeos. En este estudio se emplearán escalas validadas para medir la evolución del nivel de agresividad y la propia evolución de la enfermedad. En el mes de marzo de 2021 la compañía anunció la inclusión del primer paciente en Europa en este estudio clínico, y durante el mes de junio de 2021 anunció la confirmación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) de la concesión de autorización del IND (Investigational New Drug application) para realizar este estudio clínico en EE.UU.

Asimismo, la sociedad anunció en Junio de 2020 que recibirá financiación pública por importe de 0,7M € del Ministerio de Ciencia e Innovación dentro de la convocatoria del 2019 del programa de I+D+i “RETOS-COLABORACIÓN” para llevar a cabo un proyecto para explorar la eficacia de vafidemstat en el tratamiento de la esquizofrenia, que la compañía realizará en colaboración con el Grupo de Psiquiatría, Salud Mental y Adicciones del Vall d’Hebron Instituto de Investigación (VHIR). La compañía está preparando un estudio clínico de Fase IIB, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat como tratamiento para los síntomas negativos y cognitivos en pacientes con esquizofrenia (Estudio EVOLUTION). En un principio está previsto incluir 80 pacientes, 40 en cada brazo del ensayo, y el ensayo contempla un análisis intermedio para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar eficacia.

Medicina de precisión

Publicaciones recientes muestran que los pacientes con esquizofrenia o trastorno del espectro autista que portan mutaciones específicas causantes de estas enfermedades pueden ser objeto de una terapia dirigida (“medicina de precisión”) con inhibidores de LSD1.

Así, experimentos independientes llevados a cabo en la Columbia University de Nueva York (EE.UU.) por el equipo del Dr. Gogos, demostraron la implicación de LSD1 en ciertos tipos de esquizofrenia en modelos de ratón KO-inducible. En estos ratones, inhibidores de LSD1 propiedad de Oryzon eran capaces de revertir las malformaciones neuronales en neuronas de la corteza prefrontal restituyendo las ramificaciones axonales y recuperando el comportamiento normal y la memoria-ejecutiva (working memory) del animal.

Asimismo, en Octubre de 2019 en el marco del Congreso Científico anual de la Sociedad Americana de Neurociencias (SFN) un equipo de investigadores de la Universidad de Buffalo en Nueva York, reportó que el fenotipo de ratones en los que se ha introducido una variante mutada del gen Shank-3, un gen cuya mutación se ha descrito como una de las causas del síndrome autista en humanos, es revertido por la administración de inhibidores de LSD1 de la sociedad. Estos ratones mutantes muestran una morfología neuronal anómala, una función electrofisiológica deficiente, problemas de aprendizaje, comportamiento repetitivo y agresividad. Estos síntomas fueron eliminados con la administración de nuestras moléculas.

Durante el mes de junio de 2020 la sociedad anunció el inicio de una colaboración con el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz de Madrid en medicina de precisión con vafidemstat en pacientes con el Síndrome Phelan-McDermid (PMS, por sus siglas en inglés). Bajo esta colaboración se está llevando a cabo una caracterización de la situación funcional basal cognitiva y comportamental de pacientes de PMS con mutaciones en el gen SHANK3, caracterizados previamente por INGEMM, como estudio previo para la realización de un estudio clínico con vafidemstat en estos pacientes. Los primeros pacientes han sido monitorizados para evaluar su deterioro funcional usando un conjunto de diversas escalas validadas en el campo. Estas actividades continuarán con más pacientes de PMS caracterizados genéticamente y se espera que concluyan en el tercer trimestre de 2021.

Asimismo, en abril de 2021 la Sociedad anunció el inicio de una colaboración preclínica sobre autismo con investigadores del Centro Seaver de Investigación y Tratamiento del Autismo en la Facultad de Medicina Icahn en el Hospital Mount Sinai dirigida por el Dr. Joseph Buxbaum. Esta colaboración explorará los efectos de vafidemstat en modelos animales desarrollados y caracterizados en el Centro Seaver para el Autismo, un centro de referencia mundial, por el equipo del Dr. Buxbaum, director del Centro.

Igualmente, durante el mes de diciembre de 2020 la Sociedad anunció el inicio de una colaboración en medicina de precisión en esquizofrenia con investigadores de la Universidad de Columbia en Nueva York, los Dres. Joseph Gogos, Sander Markx y Jeffrey Lieberman. La colaboración consta de dos partes, en una se profundizará en la caracterización preclínica de la posible acción terapéutica sobre SETD1A con inhibidores de LSD1. En la segunda parte se realizará una exhaustiva caracterización psicométrica funcional de individuos portadores de mutaciones en el gen SETD1A. Con la información obtenida se quiere sentar las bases de un ensayo clínico posterior de psiquiatría de precisión con el inhibidor de LSD1 vafidemstat para tratar trastornos psiquiátricos asociados a SETD1A.

Otros Estudios de Fase II - estudio en Covid-19

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

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

Los datos presentados confirman asimismo los efectos antiinflamatorios de vafidemstat en pacientes graves de CoVID-19. Vafidemstat produjo efectos significativos sobre la respuesta inmune inducida por la infección por CoVID-19, tanto en términos de poblaciones de células

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

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

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

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

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

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

La compañía llevó a cabo un estudio de Fase I/IIa con dosis múltiples ascendentes para determinar la seguridad, tolerabilidad y comportamiento farmacológico preliminar de la molécula en pacientes de leucemia aguda. En la Fase I de este estudio, en 27 pacientes, se determinó que el fármaco era seguro y bien tolerado y se observaron varias mejoras hematológicas incluso en dosis bajas, incluida una remisión completa del tipo CRi. En la Fase de expansión del estudio (Fase IIa) se trataron 14 pacientes con leucemias de tipo M6 y MLL; en ambos casos se pudo ver fenómenos de diferenciación a nivel molecular y celular, además pudieron observarse tres casos de remisión medular parcial y 4 casos de estabilización de la enfermedad. Estos datos fueron presentados por la compañía en diciembre de 2016 en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH-2016) y han sido recientemente publicados en un artículo científico en la revista médica internacional Journal of Clinical Oncology. El artículo, titulado "First-in-Human Phase I Study of Iadademstat (ORY-1001): A First-in-Class Lysine-Specific Histone Demethylase 1A Inhibitor, in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia", se ha publicado en colaboración con un amplio grupo de científicos del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital La Fe de Valencia, Instituto Carlos III de

Madrid, Institut Gustave Roussy de Paris, Hospital Virgen del Rocio de Sevilla, Hôpital du Haut L'évêque de Bordeaux, Hospitalier Universitaire de Toulouse Paul Sabatier, University College of London y del Cancer Research UK Manchester Institute. El artículo describe el ensayo clínico de Fase I/IIa, que reclutó 42 pacientes con LMA refractarios o en recaída, y reporta que iadademstat presenta un buen perfil de seguridad junto con signos de actividad clínica y biológica como agente único. El artículo describe también que pacientes con una variedad agresiva de LMA (la reordenación MLL) tratados con iadademstat experimentan un proceso de diferenciación celular potente, el primer paso para que la célula leucémica deje de ser cancerosa. También se describe una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi) en un paciente. Este estudio es de relevancia porque las opciones de tratamiento actuales en la LMA no curan a la mayoría de los pacientes, en particular a los que no son aptos para la quimioterapia intensiva, y se requieren terapias novedosas. El Journal of Clinical Oncology es la publicación oficial de la Sociedad Americana de Oncología Clínica con una audiencia especializada de profesionales médicos del campo oncológico. Con un índice de impacto de 32,9 y una ratio de aceptación de manuscritos del 13% es una de las revistas más prestigiosas del campo a nivel mundial.

La Sociedad continúa con el desarrollo clínico de la molécula en dos indicaciones, AML y SCLC.

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

La compañía ha presentado resultados preliminares del estudio ALICE en diferentes conferencias internacionales en 2019-2021, la más reciente en la Conferencia de la Asociación Europea de Hematología, EHA-2021 en junio de 2021. La combinación de iadademstat con azacitidina ha mostrado un buen perfil de seguridad. La evidencia de eficacia clínica continúa siendo sólida y consistente con los datos reportados previamente, con una tasa de respuestas objetivas (ORR) del 83% (en 15 de 18 pacientes evaluables); de estos, el 67% fueron remisiones completas (10CR/CRi) y el 33% remisiones parciales (5 PR). El tiempo medio de respuesta (TTR) continúa siendo breve, 29 días. Con tasas de respuesta históricas del 28% en esta población cuando se trata solamente con azacitidina, estos resultados sugieren una fuerte sinergia entre iadademstat y azacitidina cuando se usan en combinación. La duración de las respuestas observadas es prolongada, con un 60% de CR/CRi con duraciones de más de 6 meses y un 30% adicional de CR/CRi todavía recientes y en fase de maduración. La remisión más larga a fecha de corte de datos incluidos en este poster de EHA-2021 era de 858 días en un paciente que continúa independiente de transfusiones y con enfermedad residual negativa. Otros cuatro pacientes han superado el año de respuesta (tres todavía en respuesta). Los pacientes con períodos de tratamiento más prolongados también mejoraron o superaron su dependencia de las transfusiones de sangre, con 50% de los pacientes que han alcanzado CR/CRi independientes de transfusiones.

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

La compañía también ha llevado a cabo un ensayo de Fase IIa (ensayo CLEPSIDRA) con iadademstat en combinación con platino-etopósido en pacientes de cáncer de pulmón de célula

pequeña en recaída que eran todavía elegibles para una segunda tanda de quimioterapia convencional con cisplatino. CLEPSIDRA se llevó a cabo en varios hospitales españoles e incorporaba como novedoso criterio de inclusión la presencia en el tumor de ciertos biomarcadores identificados y patentados por la compañía que se cree pueden ser indicadores de una mayor respuesta al fármaco.

Tras realizar en 2019 una primera presentación de datos de CLEPSIDRA en la Conferencia Internacional ESMO-2019, Oryzon presentó los resultados de este estudio en el marco de la conferencia Internacional ESMO-2020, celebrada en Septiembre de 2020. Los resultados presentados incluían datos de los 14 pacientes reclutados en el estudio, de los cuales 10 fueron considerados evaluables para eficacia por protocolo. La combinación de los tres fármacos, iadademstat más carboplatino-etopósido, presentó signos prometedores de eficacia clínica, con un 40% de respuestas observadas (4 remisiones parciales en 10 pacientes), y una duración media de las respuestas de 4,5 meses. Además, se detectaron 2 estabilizaciones de la enfermedad de larga duración (>4 meses), lo que configura un indicador global de 60% de beneficio clínico observado. Una de las remisiones parciales fue una respuesta de muy larga duración, con 21 ciclos de tratamiento hasta recaída. Este paciente mostró inicialmente un 78,7% de reducción de tumor según criterios RECIST después de 6 ciclos de tratamiento con iadademstat más carboplatino-etopósido. Desde entonces el paciente recibió 15 ciclos adicionales de tratamiento con iadademstat en monoterapia sin mostrar toxicidades y con buena tolerancia general. En este periodo de monoterapia con iadademstat la reducción de las lesiones principales y secundarias continuó, hasta alcanzar un 90% de reducción de tumor por criterios RECIST al final del ciclo 16, manteniéndose en un 90% de reducción hasta progresión en el ciclo 22. La toxicidad más prevalente en el tratamiento con la triple combinación iadademstat más carboplatino-etopósido fueron las alteraciones hematológicas (descenso de plaquetas, neutrófilos y anemia); por el contrario, la combinación no presentó toxicidad neurológica, hepática o renal. Iadademstat en solitario no produjo toxicidad hematológica ni de ningún otro tipo (con más de 60 semanas monitorizadas) y fue capaz de producir una intensificación de la disminución tumoral como monoterapia. Las diferentes combinaciones y regímenes de dosificación probadas en el ensayo clínico no consiguieron minimizar la toxicidad hematológica de la combinación, lo que sugiere que el uso combinado de estos tres fármacos no es adecuado para el tratamiento de pacientes de CPCP en recaída, pero el perfil de seguridad y eficacia de iadademstat sugiere potencial para uso de iadademstat en monoterapia o en combinación con otros agentes no hematotóxicos.

La compañía está preparando nuevos estudios clínicos de iadademstat tanto en LMA como en CPCP, de los que ofrecerá más detalles en la segunda mitad de 2021.

De acuerdo a los estudios y publicaciones científicas independientes, puede haber una utilidad adicional en otro tipo de cánceres como el de mama y otros subtipos de tumores sólidos.

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

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

Durante 2017, en colaboración con el laboratorio del Dr. Donald Lavelle de la Facultad de Medicina de la Universidad de Illinois (Chicago EE. UU.), se realizaron investigaciones sobre el posible uso clínico de ORY-3001. La compañía presentó datos preclínicos preliminares de

eficacia de ORY-3001 en el 59º Congreso y Exposición Anual de la Sociedad Americana de Hematología (American Society of Hematology, ASH) que se celebró en diciembre 2017 en Atlanta (Georgia, EE. UU.), en una comunicación titulada “La administración oral del inhibidor de LSD1 OGS1335 aumenta la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme y en primates babuinos”. La anemia falciforme es una enfermedad genética en la que el gen de la hemoglobina adulta es defectuoso y se producen glóbulos rojos con forma anormal. Las células tienen forma de una hoz y funcionan peor, lo que provoca anemia, y atascan los vasos sanguíneos produciendo microinfartos. Eso provoca falta de oxígeno en los tejidos que produce crisis inflamatorias, dolor agudo y lesiones orgánicas.

La inhibición de LSD1 produce la desinhibición de los genes de la hemoglobina fetal que no están mutados y pueden remplazar la función de los genes adultos defectuosos, mejorando el cuadro general. La administración oral de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos disponibles confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme. A pesar de los prometedores datos obtenidos en esta colaboración, la compañía no ha manifestado de forma oficial su decisión de en qué indicación se desarrollará clínicamente esta molécula, más allá de que será una enfermedad no oncológica.

e) Costes relacionados con la solicitud de patentes

En los costes de desarrollo se incluyen los costes relacionados con la solicitud o licencia de patentes. La cartera de patentes vigente a 30 de junio de 2021 es la siguiente:

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

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: Lysine Specific Demethylase-1 inhibitors and their use Número de solicitud: EP 10160315.7 Fecha de solicitud: 19-04-2010 Fecha de vencimiento: 19-04-2031 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US
Título: (Hetero)aryl cyclopropylamine compounds as LSD1 inhibitors Número de solicitud: EP11382324.9 Fecha de solicitud: 20-10-2011 Fecha de vencimiento: 22-10-2032 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CL, CN, CO, DZ, EG, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, MY, NZ, PE, PH, RU, SG, TH, UA, US, VN, ZA
Título: Gene Expression Biomarkers for Personalized Cancer Care to Epigenetic Modifying Agents Número de solicitud: US62/239496 Fecha de solicitud: 09-10-2015 Fecha de vencimiento: 06-10-2036 Extensiones internacionales: AR, EP, US
Título: Solid forms Número de solicitud: PCT/EP2016/059726 Fecha de solicitud: 02-05-2016 Fecha de vencimiento: 02-05-2036

Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, US
Título: Combinations of LSD1 inhibitors for the treatment of hematological malignancies Número de solicitud: EP16382117.6 Fecha de solicitud: 15/03/2016 Fecha de vencimiento: 13-03-2037 Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, RU, SG, US, ZA
Título: Combinations of LSD1 inhibitors for use in the treatment of solid tumours Número de solicitud: US62/308529 Fecha de solicitud: 15/03/2016 Fecha de vencimiento: 13-03-2037 Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EA, EP, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, SG, US, ZA
Título: Methods to determine KDM1A target engagement and chemoprobes useful therefor Número de solicitud: EP16382119.2 Fecha de solicitud: 16-03-2016 Fecha de vencimiento: 16-03-2037 Extensiones internacionales: EP, JP, US
Título: Formulation Número de solicitud: PCT/EP2019/061576 Fecha de solicitud: 06-05-2019 Fecha de vencimiento: 06-05-2039 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, SG, US, ZA
Título: Combinations of iadademstat for cancer therapy Número de solicitud: PCT/EP2020/058362 Fecha de solicitud: 25-03-2020 Fecha de vencimiento: 25-03-2040 Extensiones internacionales: PCT
Título: Biomarkers and methods for personalized treatment of small cell lung cancer using KDM1A inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2019/068150 Fecha de solicitud: 05-07-2019 Fecha de vencimiento: 05-07-2039 Extensiones internacionales: PCT
Solicitudes de patentes recientes aún no públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Número de solicitud: EP21382301.6 Fecha de solicitud: 08/04/2021 Fecha de vencimiento: 08-04-2042

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

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: Arylcyclopropylamine based demethylase inhibitors of LSD1 and their medical use Número de solicitud: EP10171342.8 Fecha de solicitud: 29-07-2010

<p>Fecha de vencimiento: 27-07-2031 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US</p>
<p>Título: Biomarkers associated with LSD1 inhibitors and uses thereof Número de solicitud: EP15382310.9 Fecha de solicitud: 12-06-2015 Fecha de vencimiento: 10-06-2036 Extensiones internacionales: EP, JP,US</p>
<p>Título: Methods of treating multiple sclerosis Número de solicitud: PCT/EP2017/064206 Fecha de solicitud: 09-06-2017 Fecha de vencimiento: 09-06-2037 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating behavior alterations Número de solicitud: PCT/EP2018/071120 Fecha de solicitud: 03-08-2018 Fecha de vencimiento: 03-08-2038 Extensiones Internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating borderline personality disorder Número de solicitud: PCT/EP2020/057803 Fecha de solicitud: 20-03-2020 Fecha de vencimiento: 20-03-2040 Extensiones internacionales: PCT</p>
<p>Título: Methods of treating attention deficit hyperactivity disorder using KDM1A inhibitors such as the compound vafidemstat Número de solicitud: PCT/EP2020/057800 Fecha de solicitud: 20-03-2020 Fecha de vencimiento: 20-03-2040 Extensiones internacionales:PCT</p>
<p>Título: Methods of treating autism spectrum disorder 3057 Número de solicitud: PCT/EP2020/074602 Fecha de solicitud: 03-09-2020 Fecha de vencimiento: 03-09-2040 Extensiones internacionales:PCT</p>

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

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

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

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: Oxidase Inhibitors and Their Use Número de solicitud: EP 08166973.1 Fecha de solicitud: 17-10-2008 Fecha de vencimiento: 19-10-2029 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Phenylcyclopropylamine derivatives and their medical use Número de solicitud: EP0900790.7 Fecha de solicitud: 21-01-2009 Fecha de vencimiento: 21-01-2030 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Lysine Specific Demethylase-1 inhibitors and their use Número de solicitud: EP09171425.3 Fecha de solicitud: 25-09-2009 Fecha de vencimiento: 19-04-2030 Extensiones internacionales: EP, y US
Título: Substitued heteroaryl- and aryl-cyclopropylamine acetamides and their use Número de solicitud: EP09172705.7 Fecha de solicitud: 09-10-2009 Fecha de vencimiento: 19-04-2030 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Cyclopropylamine derivates useful as LSD1 inhibitors Número de solicitud: EP10171345.1 Fecha de solicitud: 29-07-2010 Fecha de vencimiento: 27-07-2031 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Cyclopropylamine inhibitors of oxidases Número de solicitud: EP10187039.2 Fecha de solicitud: 08-10-2010 Fecha de vencimiento: 07-10-2031 Extensiones internacionales: US
Título: Lysine demethylase inhibitors for diseases and disorders associated with Flaviviridae Número de solicitud: US61/458776 Fecha de solicitud: 30-11-2010 Fecha de vencimiento: 30-11-2031 Extensiones internacionales: US
Título: Lysine demethylase inhibitors for myeloproliferative or lymphoproliferaive diseases or disorders Número de solicitud: US61/462881 Fecha de solicitud: 08-02-2011 Fecha de vencimiento: 08-02-2032 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Inhibitors for antiviral use Número de solicitud: US 13/580553 Fecha de solicitud: 24-02-2011 Fecha de vencimiento: 24-02-2031
Título: Lysine demethylase inhibitors for diseases and disorders associated with Hepadnaviridae Número de solicitud: US13/580710

Fecha de solicitud: 24-02-2011 Fecha de vencimiento: 24-02-2031
Título: 1,2,4-Oxadiazole derivatives as histone deacetylase 6 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2018/083655 Fecha de solicitud: 05-12-2018 Fecha de vencimiento: 05-12-2038 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, SG, US, ZA
Título: 3-(2-(Heteroaryl)pyridin-4-yL)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole derivatives as HDAC6 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2020/065658 Fecha de solicitud: 05-06-2020 Fecha de vencimiento: 05-06-2030 Extensiones internacionales:PCT

(*) La fecha de vencimiento indica la duración inicial, que es de 20 años desde la fecha de solicitud de la PCT correspondiente y es la duración mínima que tendrá dicha patente. Excepcionalmente en USA en ciertos casos podrían existir duraciones inferiores. No se incluyen aquí posibles extensiones de patente vía extensiones de patentes farmacéuticas (que existen en la UE, EEUU, Japón y otros países, con una duración máxima de la extensión de 5 años) ni cualquier otro tipo de extensiones de la patente que puedan existir

7. Arrendamientos y otras operaciones de naturaleza similar

Arrendamiento operativo

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2021 y 2020 se devengaron gastos por arrendamiento del edificio de laboratorios y oficinas sito en Cornellá de Llobregat, calle Sant Ferran 74, por importe de 71 y 72 miles de euros, respectivamente. No existen cláusulas de permanencia por haber expirado al haberse alcanzado el plazo establecido contractualmente.

8. Instrumentos financieros a largo plazo y corto plazo

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

Categorías:	Instrumentos Financieros a largo plazo					
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros	
	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20
Activos financieros a coste	40.800	40.800	-	-	-	-
Activos Financieros a coste amortizado (*)	-	-	-	-	24.175	25.647
Total	40.800	40.800	-	-	24.175	25.647

(*) Corresponde a fianzas depositadas.

	Instrumentos Financieros a corto plazo					
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros	
	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20
Categorías:						
Activos Financieros a coste amortizado (*)	-	-	-	-	37.765.459	41.955.892
Total	-	-	-	-	37.765.459	41.955.892

(*) Incluye el saldo en tesorería

	Total de Instrumentos Financieros a Largo y Corto plazo							
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros		Total	
	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20
Categorías:								
Activos financieros a coste	40.800	40.800	-	-	-	-	40.800	40.800
Activos Financieros a coste amortizado (*)	-	-	-	-	37.789.634	41.981.539	37.789.634	41.981.539
Total	40.800	40.800	-	-	37.789.634	41.981.539	37.830.434	41.022.339

(*) Incluye el saldo en tesorería

9. Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar

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

Concepto	30.06.21	31.12.20
Deudores varios	-	-
Activos por impuesto corriente (ver nota 14)	2.483.431	1.299.337
Otros créditos con las Administraciones Públicas (ver nota 14)	1.553.148	1.051.667
Total	4.036.579	2.351.004

10. Fondos propios

a) Capital escriturado

El capital escriturado al 30 de junio de 2021 asciende a 2.653.144,55 euros, representado por 53.062.891 acciones de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas de la misma clase, totalmente suscritas y desembolsadas, confiriendo los mismos derechos a sus tenedores, que se encuentra admitidas a cotización siendo su valor de cotización a dicha fecha de 3,880euros/acción (3,50 euros/acción a 31 de diciembre de 2020).

El 26 de junio de 2020 realizó de un aumento de capital en la suma de 363.650,00 euros y una prima de emisión total de 19.637.100,00 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de 7.273.000 acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una,

representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas. Con fecha 29 de junio de 2020 fue inscrita ante el Registro Mercantil de Madrid la escritura de ampliación de capital.

A 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 no existe ningún accionista que cuente con una participación igual o superior al 10% del capital social.

De conformidad con lo establecido en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, con fecha 4 de abril de 2018 la Junta de Accionistas acordó delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad (i) la facultad de aumentar, en una o varias veces, el capital social de la Sociedad en un importe máximo de hasta el 50% del capital suscrito y desembolsado a la fecha de dicha autorización. La ampliación o ampliaciones de capital que, en su caso, se acuerden, deberán realizarse dentro de un plazo máximo de cinco años a contar desde la fecha de la adopción del acuerdo; y (ii) la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones, incluyendo warrants, así como pagarés y participaciones preferentes o instrumentos de deuda de análoga naturaleza, por un máximo agregado de la emisión o emisiones de valores que se acuerden de 100.000.000 euros y por un plazo máximo de cinco años.

Los gastos de ampliación de capital se imputan directamente al patrimonio neto, a reservas de libre disposición, concretamente en la partida de reservas voluntarias, al corresponder a gastos de emisión de instrumentos de patrimonio. Los gastos asociados a la ampliación de capital realizada en el año 2020 ascendieron a 2.055 miles de euros, y correspondían básicamente a comisiones de colocación, asesoría jurídica, financiera y road show.

b) Reserva legal

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

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

A 30 de junio de 2021 y 31 de diciembre de 2020 esta reserva todavía no se encuentra totalmente dotada.

c) Limitaciones para la distribución de dividendos

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

d) Acciones propias

Las acciones propias a 30 de junio de 2021 y 31 de diciembre de 2020 son las siguientes:

Acciones propias	Porcentaje del capital	Número acciones	Valor nominal	Precio medio de adquisición (€/acción)	Coste total de adquisición
A 30 de Junio de 2021	0,57%	301.337	15.067	2,302983172	693.974
A 31 de Diciembre de 2020	0,57%	301.337	15.067	2,302983172	693.974

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

e) Prima de emisión

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

Con fecha 2 de septiembre de 2020, la Junta General Extraordinaria de Accionistas aprobó la aplicación de la reserva por prima de emisión a compensar resultados negativos de ejercicios anteriores y otras reservas.

11. Deudas a largo plazo y a corto plazo

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

	Deudas a largo plazo					
	Deudas con entidades de crédito (*)		Derivados y otros (**)		Total	
	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20
Categorías:						
Pasivos financieros a coste amortizado	9.208.368	5.301.794	3.006.253	3.378.444	12.214.621	8.680.238
Total	9.208.368	5.301.794	3.006.253	3.378.444	12.241.621	8.680.238

	Deudas a corto plazo					
	Deudas con entidades de crédito (*)		Derivados y otros (**)		Total	
	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20	30.06.21	31.12.20
Categorías:						
Pasivos financieros a coste amortizado	2.165.782	3.790.701	1.038.344	1.063.331	3.204.126	4.854.032
Total	2.165.782	3.790.701	1.038.344	1.063.331	3.204.126	4.854.032

(*) Corresponde a préstamos a tipo de interés de mercado.

(**) Corresponden a préstamos subvencionados concedidos por entidades públicas para el desarrollo de diversos proyectos de investigación y desarrollo. Dichos préstamos no devengan interés o en su caso el tipo máximo correspondería al 1%, si bien dichos pasivos se valoran de acuerdo con su coste amortizado, empleando para ello el tipo de interés efectivo. Adicionalmente en este epígrafe a corto plazo se incluyen las retenciones practicadas a modo de garantía a las empresas que participan en consorcios para la solicitud de subvenciones, en las que la Sociedad hace de coordinador. El saldo a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 por este concepto asciende a 139.419 euros, en ambos ejercicios.

El detalle de los saldos correspondientes a derivados y otros, se desglosa en las partidas correspondientes a préstamos subvencionados y fianzas recibidas. Sus importes a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 han sido los siguientes:

	30.06.2021			
	Principal de la deuda		Deudas valoradas a coste amortizado	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 07	39.501	-	37.048	-
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 08	57.510	57.510	57.510	47.021
Ministerio de Industria - IAP Scint 2008	17.080	34.161	17.080	29.528
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2008	14.126	28.253	14.126	24.421
Impacto Polyfarma 2011	31.067	-	29.927	-
Impacto Humafarma 2011	29.189	-	28.118	-
Impacto Humafarma 2012	30.117	30.117	30.117	26.106
Impacto Polyfarma 2012	29.407	29.407	29.407	25.490
Impacto Humafarma 2013	32.074	64.149	32.074	54.983
Impacto Polyfarma 2013	6.695	13.390	6.695	11.476
Impacto Hemafarma 2014	34.279	-	33.351	-
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualid.)	25.955	77.635	25.955	65.123
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualid.)	39.261	118.559	39.261	100.328
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualid.)	34.136	136.260	34.136	111.988
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (2º Anualid.)	31.440	126.797	31.440	104.536
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualid.)	36.768	147.293	36.768	120.131
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualid.)	18.059	91.192	18.059	73.182
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualid.)	22.198	112.092	22.198	89.954
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	44.877	224.787	44.877	178.230
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	24.549	147.606	24.549	113.740
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	56.332	337.994	56.332	306.577
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	-	409.757	-	368.361
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (3ª Anualidad)	-	200.899	-	176.413
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (1º Anualidad)	-	55.708	-	48.918
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (2º Anualidad)	-	260.151	-	223.788
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)	210.109	-	205.479	-
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)- Edotem	44.416	907.359	44.416	551.196
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) - Vacopid	-	250.000	-	154.763
Total Préstamos subvencionados	909.146	3.861.074	898.925	3.006.253
Fianzas Recibidas	139.419	-	139.419	-
Total derivados y otros	1.048.565	3.861.074	1.038.344	3.006.253

	31.12.2020			
	Principal de la deuda		Deudas valoradas a coste amortizado	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 07	39.501	39.501	39.501	34.653
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 08	57.510	115.019	57.510	99.420
Ministerio de Industria - IAP Scint 2008	17.080	34.161	17.080	28.058
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2008	14.126	28.253	14.126	23.205
Impacto Polyfarma 2011	31.067	31.067	31.067	28.817
Impacto Humafarma 2011	29.189	29.189	29.189	27.076
Impacto Humafarma 2012	30.117	60.234	30.117	54.288
Impacto Polyfarma 2012	29.407	58.813	29.407	53.006
Impacto Hemafarma 2013	81.566	-	81.566	-
Impacto Nanoscale 2013	10.566	-	10.566	-
Impacto Humafarma 2013	32.074	96.223	32.074	84.141
Impacto Polyfarma 2013	6.695	20.084	6.695	17.561
Impacto Hemafarma 2014	33.939	34.279	33.939	32.795
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualid.)	28.580	115.262	28.580	99.049
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualid.)	39.132	157.819	39.132	135.621
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualid.)	33.880	171.078	33.880	142.864
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (2º Anualid.)	31.337	158.237	31.337	132.141
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualid.)	36.746	184.060	36.746	151.886
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualid.)	18.000	109.251	18.000	88.683
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualid.)	22.126	134.290	22.126	109.008
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	44.850	269.664	44.850	216.019
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	-	172.053	-	133.928
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	-	394.326	-	358.675
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	-	409.757	-	364.063
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (3ª Anualidad)	-	200.899	-	174.355
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer	-	55.708	-	48.346
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)	267.722	-	256.424	-
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)- Edotem	-	951.775	-	588.001
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) - Vacopid	-	250.000	-	152.785
Total Préstamos subvencionados	935.210	4.281.002	923.912	3.378.444
Fianzas Recibidas	139.419	-	139.419	-
Total derivados y otros	1.074.629	4.281.002	1.063.331	3.378.444

a) Clasificación por vencimientos

El detalle por vencimientos de los diferentes pasivos financieros a largo plazo con vencimiento determinado o determinable a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 son los siguientes:

A 30 de junio de 2021:

	Jun. 2023	Jun. 2024	Jun. 2025	Jun. 2026	Jun'2027 y siguientes	Total
Deudas:						
Deudas con entidades de crédito (*)	3.394.043	2.828.342	1.876.296	1.109.686	-	9.208.368
Otros pasivos financieros	520.220	457.948	451.955	401.264	1.174.866	3.006.253
Total	3.914.263	3.286.290	2.328.252	1.510.950	1.174.866	12.214.621

(*) Devengan tipo de interés de mercado

A 31 de diciembre de 2020:

	2022	2023	2024	2025	2026 y siguientes	Total
Deudas:						
Deudas con entidades de crédito (*)	2.574.810	1.345.792	1.073.756	307.436	-	5.301.794
Otros pasivos financieros	588.661	529.662	451.779	431.359	1.376.983	3.378.444
Total	3.163.471	1.875.454	1.525.536	738.794	1.376.983	8.680.238

(*) Devengan tipo de interés de mercado

b) Otra información

La Sociedad tiene concedidas por parte de diversas entidades financieras a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 avales por importe de 1.610 y 1.576 miles de euros respectivamente, utilizados como garantía de instrumentos financieros públicos (subvenciones, anticipos y ayudas reembolsables y prefinanciaciones).

c) Deudas con características especiales

A 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 la Sociedad no ha recibido préstamos con características especiales.

12. Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar

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

Concepto	30.06.2021	31.12.2020
Proveedores	2.168.782	2.004.787
Personal (remuneraciones pendientes de pago)	315.971	536.537
Otras deudas con las Administraciones Públicas (ver nota 14)	302.017	297.695
Total	2.786.085	2.839.019

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

Concepto	a 30.06.2021 Días	a 31.12.2020 Días
Periodo medio de pago a proveedores	31	38
Ratio de operaciones pagadas	32	38
Ratio de operaciones pendientes de pago	18	20

Concepto	a 30.06.2021	a 31.12.2020
	Importe Euros	Importe Euros
Total pagos realizados	6.413.363	14.119.943
Total pagos pendientes	783.523	413.924

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

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

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

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

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

Gestión de riesgos

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

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

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

a) Riesgo de crédito

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

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

A 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020, como se muestra en la nota 9, los créditos mantenidos con terceros corresponden a subvenciones concedidas pendientes de cobro y cuentas a cobrar mantenidas con las Administraciones Públicas.

b) Riesgo de liquidez

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

c) Riesgo de tipo de interés

La financiación externa se encuentra distribuida en un 70,5% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito privadas y en un 29,5% deudas con otras entidades, principalmente procedentes de financiaciones públicas correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% o 1%. A 30 de junio de 2021, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés, siendo el riesgo de tipos de interés moderado, pues el 82,39% de préstamos presentaban un tipo de interés fijo medio del 1,43% y el 17,61% restante presentan un tipo de interés variable medio del 2,38%.

En los ejercicios 2020 y 2019, se incluía en la deuda con entidades de crédito, un préstamo con vencimiento final en el año 2020 y con un tipo de interés fijo del 1,8%, pero con un derivado

implícito, que solo se liquidaría en caso de cancelación anticipada o alteración de las condiciones de este. Salvo por el incumplimiento de condiciones esenciales, la cancelación anticipada es potestad de la Sociedad. A lo largo de los ejercicios 2020 y 2019, no ha sido intención de la Sociedad ejercer esta cancelación anticipada, por lo que los estados financieros al cierre del ejercicio 2019 no incluían importe alguno en relación con este derivado. A 31 de diciembre de 2020, el préstamo se encontraba amortizado a vencimiento en su totalidad desapareciendo el derivado implícito.

El tipo de interés medio correspondiente a la totalidad de préstamos pendientes de amortizar a 30 de Junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 asciende al 1,60% y 1,49% respectivamente.

El análisis de sensibilidad a efectos de tipos de interés sobre saldos pendientes de amortizar, para un periodo de doce meses, con respecto al 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 implica una variación incremental de 28 miles de euros en ambos periodos, por cada 100 puntos porcentuales de incremento de tipos de interés, aplicables sobre los tipos variables y sometidos a posibles impactos negativos.

d) Riesgo de tipo de cambio

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

Las posiciones activas en divisas (USD), se mantienen con el objetivo de atender compromisos futuros de pago, al objeto de compensar, y en su caso, mitigar la evolución de tipos de cambio para obligaciones futuras de pago. Instrumentos de seguro de riesgo de cambio han sido desestimados en aplicación del principio de economicidad. Durante los primeros seis meses de 2021 y 2020, se han producido diferencias de cambio netas positivas por importe de 29 miles de euros y diferencias netas negativas de cambios por importe de 10 miles de euros, respectivamente (Ver nota 15 f).

14. Situación fiscal

El detalle de las cuentas relacionadas con Administraciones Públicas a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 es el siguiente:

Cuenta	30.06.2021			
	Saldos deudores		Saldos acreedores	
	No corriente	Corriente	No corriente	Corriente
Impuesto sobre el valor añadido	-	1.553.148	-	-
Impuesto sobre la renta de las personas físicas	-	-	-	223.929
Activo por impuesto diferido	1.811.972	-	-	-
Activo por impuesto corriente	-	2.483.431	-	-
Pasivo por impuesto diferido	-	-	1.811.972	-
Pasivo por impuesto corriente	-	-	-	-
Retenciones a cuenta practicadas	-	-	-	-
Organismos de la Seguridad Social	-	-	-	78.088
Total	1.811.972	4.036.579	1.811.972	302.017

Cuenta	31.12.2020			
	Saldos deudores		Saldos acreedores	
	No corriente	Corriente	No corriente	Corriente
Impuesto sobre el valor añadido	-	1.051.666	-	-
Impuesto sobre la renta de las personas físicas	-	-	-	218.974
Activo por impuesto diferido	1.802.663	-	-	-
Activo por impuesto corriente	-	1.299.337	-	-
Pasivo por impuesto diferido	-	-	1.802.663	-
Pasivo por impuesto corriente	-	-	-	-
Retenciones a cuenta practicadas	-	1	-	-
Organismos de la Seguridad Social	-	-	-	78.721
Total	1.802.663	2.351.004	1.802.663	297.695

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

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

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

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

31 de Diciembre de 2020	Euros	Generado en el Periodo		Generado en Periodos anteriores		TOTAL
		Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	
Resultado contable antes de Impuestos	(4.778.730)					(4.778.730)
Ingresos y gastos imputados directamente a patrimonio	(2.045.276)					(2.045.276)
Otras diferencias permanentes	86.362					86.362
Total	(6.737.644)					(6.737.644)
Impacto de diferencias Temporarias						
Con asignación directa en Resultado (Prov Coste Vacaciones)		66.827			53.368	13.459
Con asignación directa en Patrimonio (Subvenciones de Capital)			(327.982)			(327.982)
Reconocimiento Base Imponible	327.982					327.982
BASE IMPONIBLE PREVIA	(6.409.662)	66.827	(327.982)	-	53.368	(6.724.185)
Base imponible no registrada en contabilidad	(7.052.167)					(7.052.167)
Deducciones						
Impuesto al 25%	81.995	-	81.995	-	-	-
Deducciones Fiscales						
Otras – Deducciones I+D (Cash Back)	1.297.178					1.297.178
Compensación Bases negativas						
Otros						
Total ingreso correspondiente a gasto por impuesto sobre beneficios reconocido en la cuenta de pérdidas y ganancias	(1.379.173)					(1.379.173)
Total gasto fiscal reconocido en el patrimonio neto			81.995			

Las diferencias permanentes aplicadas en el momento de calcular la base imponible del impuesto de sociedades del ejercicio 2020, corresponden principalmente a:

- Diferencias negativas
 - b) En el apartado de cuenta de pérdidas y ganancias: No se han presentado diferencias.
 - c) En el apartado de Ingresos y gastos directamente imputados al patrimonio neto: Gastos derivados de la ampliación de capital realizada durante el ejercicio (véase Nota 10).
- Diferencias positivas
 - d) Ajuste por reversión de libertad de amortización fiscal considerada en ejercicios precedentes como diferencia permanente.
 - e) Impuesto sobre sociedades devengado del ejercicio.
 - f) Otras diferencias.

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

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

El ingreso por impuesto corriente correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2020 ascendía a 1.117 miles de euros. No se han producido ingreso/gasto por impuesto diferido en el periodo.

Activos por impuesto diferido registrados

A 30 de junio de 2021 el balance adjunto refleja determinados activos por impuestos diferidos por importe de 1.811.972 euros. Durante los primeros seis meses del ejercicio 2021 se han aumentado activos por impuestos diferidos con respecto al cierre del ejercicio precedente por importe de 9.309 euros.

El detalle de activos por impuestos diferidos es el siguiente:

Activos por impuesto diferido	Saldo al 30.06.2021	Saldo al 31.12.2020
Bases imponibles negativas	1.811.972	1.802.663
Otras	-	-
Total activos por impuesto diferido	1.811.972	1.802.663

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

Al cierre de los primeros seis meses del ejercicio 2021 y al cierre del ejercicio 2020, tan sólo se han capitalizado activos hasta alcanzar la cifra de pasivos por impuestos diferidos.

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

La Sociedad ha registrado a 30 de junio de 2021 activos por impuesto corriente por importe de 2.483 miles de euros, correspondientes a deducciones por I+D cuyo cobro solicitará anticipar mediante la aplicación del artículo 39 de la Ley del Impuesto sobre Sociedades, al haber tomado a 31 de mayo de 2021, la decisión de monetizar las deducciones por investigación y desarrollo correspondientes al ejercicio económico 2019, y haber estimado de forma razonable el cumplimiento de las obligaciones de mantenimiento de personal medio y reinversión.

	Monetización
Deducciones I+D generadas en el ejercicio fiscal 2019	2.483.431
Total	2.483.431

Pasivos por impuesto diferido registrados

El detalle del saldo de esta cuenta es el siguiente:

	Saldo al 30.06.2021	Saldo al 31.12.2020
Diferencias temporarias (Impuestos diferidos)		
Por préstamos tipo cero y tipo interés blando	332.328	322.019
Por subvenciones en capital	1.480.644	1.480.644
Total pasivos por impuesto diferido	1.811.972	1.802.663

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

	Ejercicio en que se generó	Al 30.06.2021		Al 31.12.2020	
		Importe	Vencimiento	Importe	Vencimiento
<u>Deducciones pendientes y otros</u>					
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2009	909.360	2027	909.360	2027
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2010	940.731	2028	940.731	2028
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2011	617.544	2029	617.544	2029
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2012	432.206	2030	432.206	2030
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2019	-		3.162.968	2037
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2020	2.646.605	2038	2.646.605	2038
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	Jun'21	1.384.801	2039		
TOTAL		6.931.247		8.709.414	

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

<u>Bases imponibles negativas</u>	Ejercicio en que se generó	A 30.06.2021
		Importe
Bases imponibles negativas	2004	479.659
Bases imponibles negativas	2005	194.108
Bases imponibles negativas	2006	143.312
Bases imponibles negativas	2007	447.880
Bases imponibles negativas	2008	323.209
Bases imponibles negativas	2009	602.117
Bases imponibles negativas	2010	1.138.635
Bases imponibles negativas	2011	705.421
Bases imponibles negativas	2012	472.155
Bases imponibles negativas	2013	2.541.244
Bases imponibles negativas	2014	5.510.818
Bases imponibles negativas	2015	4.274.593
Bases imponibles negativas	2016	5.775.162
Bases imponibles negativas	2017	6.933.174
Bases imponibles negativas	2018	4.712.878
Bases imponibles negativas	2019	6.033.151
Bases imponibles negativas	2020 (*)	6.724.185
Bases imponibles negativas	Jun'21 (**)	3.031.484
TOTAL		50.043.185

(*) Periodo voluntario para presentación de autoliquidación del 1 al 25 de julio de 2021

(**) Ejercicio fiscal no finalizado. Cifras estimadas al cierre del periodo.

De este importe, solo se han activado créditos fiscales correspondientes a bases imponibles negativas por importe de 7.247.888 euros de base.

Según establece la legislación vigente, los impuestos no pueden considerarse definitivamente liquidados hasta que las declaraciones presentadas hayan sido inspeccionadas por las autoridades fiscales o haya transcurrido el plazo de prescripción de cuatro años. A 30 de Junio de 2021, la Sociedad tiene abiertos a inspección los ejercicios 2016 y siguientes del Impuesto sobre Sociedades y los periodos impositivos posteriores al primer trimestre del ejercicio 2017 y los ejercicios siguientes para los demás impuestos que le son de aplicación.

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

15. Ingresos y gastos

a) Importe neto de la cifra de negocios

Durante los periodos comprendidos entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2021 y 2020, no se han reconocido ingresos relativos a la cifra de negocios.

b) Aprovisionamientos

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2021	30.06.2020
Compras netas y trabajos realizados por otras empresas		
Nacionales	(337.279)	(341.151)
Adquisiciones intracomunitarias	(27.271)	(8.910)
Importaciones	(10.340)	(10.449)
Variación de existencias (aumento)/ disminución	(22.592)	74.487
Total Aprovisionamientos	(397.482)	(286.023)

c) Gastos de personal

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2021	30.06.2020
Sueldos, salarios y asimilados	(2.081.800)	(1.602.814)
Indemnizaciones	(50.793)	-
Otras cargas sociales	(253.367)	(250.129)
Total Gastos de personal	(2.385.960)	(1.852.943)

La partida de sueldos, salarios y asimilados se ha incrementado 478.986 euros durante los primeros seis meses del ejercicio 2021 con respecto al mismo periodo de ejercicio 2020. La Sociedad ha incrementado un 4,6% su personal medio y ha adecuado los salarios de acuerdo con las demandas del mercado laboral y se incluyen 196 miles de euros satisfechos en concepto de pacto de no competencia.

Las otras cargas sociales se han incrementado en 3.238 euros a lo largo de los seis primeros meses del año 2021 con respecto al mismo periodo del año 2020, habiendo intensificado la aplicación de bonificaciones sociales por personal investigador con respecto a los del mismo periodo del ejercicio precedente.

d) Otros gastos de explotación

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2021	30.06.2020
Servicios exteriores:		
- Servicios profesionales independientes	(831.988)	(691.587)
- Servicios exteriores I+D y patentes	(4.132.208)	(4.686.310)
- Arrendamientos	(75.191)	(65.155)
- Otros servicios	(305.842)	(291.259)
Tributos	(34.944)	(10.223)
Total otros Gastos Explotación	(5.380.173)	(5.744.534)

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

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

Durante los seis primeros meses del ejercicio 2020 la Sociedad realizó actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes por valor de 692 miles de euros (operativa bursátil por 217 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 182 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de administración por 133 miles de euros y al Comité científico y otros por 160 miles de euros).

La Sociedad ha realizado actividades relativas a programas científicos en los primeros seis meses del año 2021 y 2020 por importe de 4.132 y 4.686 miles de euros respectivamente. La variación de - 544 miles de euros es consecuencia de la variación en la intensidad de los estudios clínicos activos en los distintos periodos.

En este epígrafe se recogen servicios exteriores de I+D y patentes, y corresponden principalmente a prestaciones de servicios realizadas mediante CRO's, tales como la subcontratación del desarrollo clínico correspondiente a las Fase IIs en las diversas indicaciones de interés (estudios realizados en centros hospitalarios, costes de monitorización, análisis farmacocinéticos, fabricación de medicación, o la preparación del diseño de nuevos estudios y documentación regulatoria) de nuestros compuestos en desarrollo clínico, iadademstat (ORY-1001) y vafidemstat (ORY-2001), y en menor medida en actividades de desarrollo de la molécula ORY-3001 y de investigación en otras dianas en proyectos más tempranos, así como en la exploración de indicaciones adicionales de nuestros compuestos en desarrollo clínico.

El capítulo correspondiente a otros servicios presenta una reducción del 5% a lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2021 respecto al mismo periodo del ejercicio 2020. Entre otros, este capítulo, recoge gastos de mantenimiento, reparación y conservación, y gastos de viaje y representación de las actividades ordinarias de la Sociedad.

e) Gastos de investigación y desarrollo

Oryzon ha realizado inversiones en I+D en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2021 por importe de 6.110 miles de euros (6.378 miles de euros en el mismo periodo para 2020), de los cuales 5.468 miles de euros (5.836 miles de euros en el periodo correspondiente a 2020) corresponden a actividades de desarrollo (ver nota 6), y 642 miles de euros a actividades de investigación (542 miles de euros en el periodo correspondiente al mismo periodo de 2020).

Su desglose en miles de euros es el siguiente:

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

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

	30.06.2020			
	Desarrollo	Investigación	Otros	Total
Imputación Directa				
Gastos de personal	865	313	676	1.853
Materiales y servicios profesionales	4.734	138	792	5.664
Otros gastos	14	-3	354	365
Amortización del inmovilizado	-	-	75	75
Total Imputación Directa	5.613	448	1.897	7.958
Imputación Indirecta	223	94	-317	-
Total Gastos Explotación	5.836	542	1.580	7.958
Gastos Financieros / Impuesto Sociedades (*)	-	-	239	239
Total Gastos Periodo	5.836	542	1.819	8.197
Gastos Capitalizados	5.727	-	-	5.727
Gastos no Capitalizados	109	542	1.819	2.470

(*) Excluidos el impuesto sobre beneficio devengado por importe de 1.117 miles de euros, correspondientes a deducciones fiscales monetizadas de Investigación y Desarrollo, reconocidas en el epígrafe Impuestos sobre beneficios de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias.

f) Diferencias de cambio

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

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

Una variación de tipos de cambio del +/- 3% sobre los saldos mantenidos en balance a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020, implicaría una potencial variación con impacto positivo o negativo de 207 miles de euros con respecto a los primeros seis meses del ejercicio 2021, y de 1 miles de euros con respecto al ejercicio 2020.

Las diferencias de cambio producidas durante los primeros seis meses del año 2021 han ascendido a 29 miles de euros de beneficio (10 miles de euros de pérdida para el mismo periodo de 2020) principalmente como consecuencia de los cambios de cotización del dólar de EE. UU. sobre saldos bancarios y de proveedores en moneda extranjera.

g) Gastos financieros.

El total de gastos financieros de los primeros seis meses del ejercicio 2021 han ascendido a 222 miles de euros, frente a un importe de 228 miles de euros en 2020, produciéndose una variación entre ambos periodos de -6 miles de euros.

La composición del total de gastos financieros a 30 de junio de 2021 de 222 miles de euros (228 miles de euros a 30 de junio de 2020) se corresponden con 134 miles de euros a intereses devengados a valor nominal (136 miles de euros a 30 de junio de 2020), y 88 miles de euros a intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionados (92 miles de euros a 30 de junio de 2020).

16. Provisiones y contingencias

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2021 y 2020 no existen contingencias relevantes.

17. Información sobre el medio ambiente

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

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

18. Transacciones con pagos basados en instrumentos de patrimonio

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

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

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

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

Fecha de Inicio: 1 de enero de 2020

Fecha de Finalización: 31 de diciembre de 2022

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

A 30 de junio de 2021 existen derechos devengados pendientes de ejecución correspondientes al plan de incentivo a largo plazo por un importe de 329 miles de euros. A 31 de diciembre y a 30 de junio de 2020 no existían derechos devengados pendientes de ejecución.

La Fundación Genoma España concedió en el año 2012 un préstamo como consecuencia del otorgamiento de una línea de crédito de segundas rondas de inversión. El importe pendiente de amortización de dicho préstamo asciende a 30 de junio de 2021 a 176.250 euros.

Dicho crédito tiene una opción de ejecución sobre acciones propias, en el caso de que acaeciese alguna causa de resolución anticipada contemplada en el correspondiente contrato y se requiriese la devolución del préstamo y esta no se produjese en tiempo y forma. Las acciones que podrían llegar a verse comprometidas por el saldo del préstamo pendiente de amortización a 30 de junio de 2021 podrían ascender a 115.954 acciones.

19. Subvenciones, donaciones y legados

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

Entidad otorgante	Origen	30.06.2021				Saldo final
		Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a resultados	Efecto fiscal	
<i>SUBVENCIONES DE CAPITAL</i>						
CIDEM	Adm. autonómica	598.133	-	-	-	598.133
CIDEM	Adm. autonómica	116.299	-	-	-	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	1.602.457	-	-	-	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	472.892	-	-	-	472.892
Comisión Europea	Unión Europea	278.616	-	-	-	278.616
Comisión Europea	Unión Europea	58.874	-	-	-	58.874
Comisión Europea	Unión Europea	205.026	-	-	-	205.026
Comisión Europea	Unión Europea	87.429	-	-	-	87.429
Comisión Europea	Unión Europea	321.583	-	-	-	321.583
Comisión Europea	Unión Europea	220.495	-	-	-	220.495
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	17.945	-	-	-	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	10.200	-	-	-	10.200
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	82.384	-	-	-	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	54.186	-	-	-	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	315.416	-	-	-	315.416
Total Subvenciones de Capital		4.441.934	-	-	-	4.441.934

		30.06.2021				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a Resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES PRÉSTAMOS BLANDOS Y TIPO 0</i>						
Ministerio de Ciencia e Innovación - Polyfarma 2011	Adm. estatal	26.864	-	-	-	26.864
Ministerio de Economía y competitividad- Polyfarma 2012	Adm. estatal	34.096	-	-	-	34.096
Ministerio de Economía y competitividad - Polyfarma 2013	Adm. estatal	9.508	-	-	-	9.508
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2012	Adm. estatal	13.585	-	-	-	13.585
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2013	Adm. estatal	10.461	-	-	-	10.461
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2012	Adm. estatal	20.643	-	-	-	20.643
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2013	Adm. estatal	71.942	-	-	-	71.942
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2014	Adm. estatal	24.493	-	-	-	24.493
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2015	Adm. estatal	59.930	-	-	-	59.930
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2016	Adm. estatal	54.637	-	-	-	54.637
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2017	Adm. estatal	47.812	-	-	-	47.812
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2016	Adm. estatal	66.629	-	-	-	66.629
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2017	Adm. estatal	81.372	-	-	-	81.372
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2018	Adm. estatal	44.541	-	-	-	44.541
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2018	Adm. estatal	44.110	-	-	-	44.110
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2019	Adm. estatal	45.836	-	-	-	45.836
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2020	Adm. estatal	21.183	-	-	-	21.183
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	5.591	-	-	-	5.591
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	-	37.237	-	(9.309)	27.928
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI-Edotem 2019)		63.610	-	-	-	63.610
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI Edotem 2020)		219.212	-	-	-	219.212
Total Subvenciones Préstamos Blandos y Tipo 0		966.055	37.237	-	(9.309)	993.984
TOTAL SUBVENCIONES		5.407.989	37.237	-	(9.309)	5.435.917

A 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 no se han considerado subvenciones de tipo de interés vinculadas a los préstamos bancarios.

		31.12.2020				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES DE CAPITAL</i>						
CIDEM	Adm. autonómica	598.133	-	-	-	598.133
CIDEM	Adm. autonómica	116.299	-	-	-	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	1.602.457	-	-	-	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	472.892	-	-	-	472.892
Comisión Europea	Unión Europea	278.616	-	-	-	278.616
Comisión Europea	Unión Europea	58.874	-	-	-	58.874
Comisión Europea	Unión Europea	205.026	-	-	-	205.026
Comisión Europea	Unión Europea	87.429	-	-	-	87.429
Comisión Europea	Unión Europea	321.583	-	-	-	321.583
Comisión Europea	Unión Europea	220.495	-	-	-	220.495
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	17.945	-	-	-	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	10.200	-	-	-	10.200
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	82.384	-	-	-	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	54.186	-	-	-	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	315.416	-	-	-	315.416
Total Subvenciones de Capital		4.441.934	-	-	-	4.441.934

		31.12.2020				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a Resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES PRÉSTAMOS BLANDOS Y TIPO 0</i>						
Ministerio de Ciencia e Innovación - Polyfarma 2011	Adm. estatal	26.864	-	-	-	26.864
Ministerio de Economía y competitividad- Polyfarma 2012	Adm. estatal	34.096	-	-	-	34.096
Ministerio de Economía y competitividad - Polyfarma 2013	Adm. estatal	9.508	-	-	-	9.508
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2012	Adm. estatal	13.585	-	-	-	13.585
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2013	Adm. estatal	10.461	-	-	-	10.461
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2012	Adm. estatal	20.643	-	-	-	20.643
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2013	Adm. estatal	71.942	-	-	-	71.942
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2014	Adm. estatal	24.493	-	-	-	24.493
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2015	Adm. estatal	59.930	-	-	-	59.930
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2016	Adm. estatal	54.637	-	-	-	54.637
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2017	Adm. estatal	47.812	-	-	-	47.812
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2016	Adm. estatal	66.629	-	-	-	66.629
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2017	Adm. estatal	81.372	-	-	-	81.372
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2018	Adm. estatal	44.541	-	-	-	44.541
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2018	Adm. estatal	44.110	-	-	-	44.110
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2019	Adm. estatal	45.836	-	-	-	45.836
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2020	Adm. estatal	-	28.243	-	(7.060)	21.183
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020	Adm. estatal	-	7.455	-	(1.864)	5.591
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI-Edotem 2019)		63.610	-	-	-	63.610
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI Edotem 2020)		-	292.284	-	(73.072)	219.212
Total Subvenciones Préstamos Blandos y Tipo 0		720.069	327.982	-	(81.996)	966.055
TOTAL SUBVENCIONES		5.162.003	327.982	-	(81.996)	5.407.989

A continuación, se presentan los saldos correspondientes a subvenciones, donaciones y legados a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020, relacionadas con el valor de los activos intangibles correspondientes a los proyectos de desarrollo reconocidos en balance:

Subvenciones reconocidas en balance por proyecto de desarrollo a 30 de junio de 2021

PROYECTO (Importes en miles de euros)	CAPITAL	PTMOS. TIPO 0 Y BLANDOS	TOTAL (SUBV.)
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	135.174	135.174
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	3.588.689	666.268	4.254.958
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	853.244	192.542	1.045.788
TOTAL	4.441.933	993.984	5.435.917

Subvenciones reconocidas en balance por proyecto de desarrollo a 31 de diciembre de 2020

PROYECTO (Importes en miles de euros)	CAPITAL	PTMOS. TIPO 0 Y BLANDOS	TOTAL (SUBV.)
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	135.174	135.174
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	3.588.689	638.340	4.227.029
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	853.244	192.542	1.045.786
TOTAL	4.441.933	966.056	5.407.989

Las subvenciones de explotación concedidas a durante los primeros seis meses del ejercicio 2021 y 2020 atendiendo a las características indicadas en las tablas siguientes y que se han imputado directamente en la cuenta de resultados han sido de 8.037 euros y 719 euros, respectivamente.

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

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

30.06.2020		
Entidad otorgante	Importe concedido	Finalidad
ICEX España Exportación e Inversiones	719	Asistencia a Ferias y Congresos
TOTAL	719	

20. Hechos posteriores

No se han producido hechos posteriores significativos entre el 31 de diciembre de 2020 y la fecha de formulación de los presentes estados financieros intermedios a 30 de junio de 2021.

21. Operaciones con partes vinculadas

La política de precios seguida en la totalidad de transacciones realizadas con partes vinculadas durante el periodo cerrado a 30 de junio de 2021 y el ejercicio terminado a 31 de diciembre de 2020 obedece a la aplicación del valor normal de mercado.

La Sociedad, a 30 de junio de 2021 mantiene saldos con partes vinculadas por importe de 2.208 euros. A 30 de junio y a 31 de diciembre de 2020 no se mantenían saldos con partes vinculadas.

Las retribuciones devengadas durante los primeros seis meses del ejercicio 2021 y 2020 por la Alta Dirección de Oryzon Genomics, S.A., que a su vez son miembros del Consejo de Administración, clasificadas por conceptos, han sido las siguientes:

	30.06.2021	30.06.2020
Retribuciones (incluidas provisiones por ILP)	555.769	340.788
Remuneración por permanencia y asistencia al consejo de administración	19.283	31.800
Total	575.052	372.588

A 30 de junio de 2021 y 2020 se han devengado retribuciones por los miembros del Consejo de Administración que no forman parte de la Alta Dirección, por su asistencia al consejo por importe de 120.867 y 100.720 euros respectivamente.

A 30 de junio de 2021 se han devengado 10.417 euros por parte de un miembro del consejo de administración que no forman parte de la Alta dirección en concepto de servicios de consultoría científica, por importe de 10.417 euros.

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

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

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

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

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

La Sociedad tiene contratada una póliza de responsabilidad civil de Directores y Administradores, de forma general y sin individualización por asegurado. El importe de la prima devengada correspondiente a los primeros seis meses del ejercicio 2021 asciende a una cuantía de 17.865 euros (15.563 euros en los primeros seis meses del ejercicio 2020).

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

Administrador	Sociedad	% Participación		Cargo
		directa	indirecta	
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	Palobiofarma, S.L.	0,25%		Socio
	Mendelion Lifescience SL	32,00%		Socio
Dña.Tamara Maes	Palobiofarma, S.L.	0,25%		Socio
	Mendelion Lifescience SL	43,83%		Vocal
D. Jose M ^a Echarri	Palobiofarma, S.L.	-	1,25%	Vocal
	Althys Health, S.L.	-	0,30%	Vocal
	Ability Pharmaceuticals, S.L.	-	0,96%	
	Laboratorios Ojer Pharma	-	0,26%	
	Advanced Marker Discovery, S.L.	-	1,06%	
	Medibiofarma, SL	-	0,05%	
	Spyral Therapeutics, Inc	-	0,05%	
	Vivebiotech	-	0,05%	
	Amacathera Inc	-	0,05%	
	Connecta Therapeutics SL	-	0,05%	
	Oxolife SL	-	0,05%	
Edesa Biotech Inc	-	0,00%		

22. Otra información

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

30.06.2021				
Categoría profesional	Nº medio de empleados	Personal al 30.06.2021		Discapacidad > 33%
		Hombres	Mujeres	
Consejeros	1,17	1,0	0,17	-
Directores de área	5,77	3,77	2,0	-
Investigadores	16,74	8,00	8,74	-
Técnicos de laboratorio	12,34	3,17	9,17	-
Staff	8,0	3,0	5,0	-
Total	44,02	18,94	25,08	-

30.06.2020				
Categoría profesional	Nº medio de empleados	Personal al 30.06.2020		Discapacidad > 33%
		Hombres	Mujeres	
Consejeros	2,0	1,0	1,0	-
Directores de área	5,0	3,0	2,0	-
Investigadores	16,0	9,0	7,0	-
Técnicos de laboratorio	12,0	3,0	9,0	-
Staff	8,0	3,0	5,0	-
Total	43,0	19,0	24,0	-

Los honorarios cargados por los auditores de la Sociedad (Deloitte, S.L.) durante el periodo de seis meses finalizado el 30 de junio de 2021 correspondiente a servicios de auditoría de estados financieros intermedios, han ascendido a 26 miles de euros (40 miles de euros en los primeros seis meses de 2020).

Por otro lado, durante el periodo de seis meses finalizado el 30 de junio de 2021 y 2020 los honorarios cargados por otros servicios de auditoría y/o revisión limitada han ascendido a 66 y 0 miles de euros.

Durante los primeros seis meses del periodo finalizado el 30 de junio de 2021 y 2020 no han sido facturados honorarios por otros servicios distintos de servicios de auditoría.

23. Implicaciones del brote de COVID-19

Una cepa de coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID-19, procedente de China se extendió desde finales del año 2019, progresivamente, al resto de países del mundo. En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró al COVID-19 como pandemia global.

COVID-19 no ha constituido un evento significativo con respecto a los estados financieros intermedios finalizados a 30 de junio de 2021 y 2020, no obstante, la Sociedad ha adoptado medidas de carácter extraordinario, en especial en materia de teletrabajo, aumento de las medidas de protección de riesgos laborales de sus empleados, y medias de protección de la salud de los pacientes participantes en los ensayos clínicos, sus familiares y el personal sanitario implicado, en especial dada la avanzada edad y vulnerabilidad de algunos de los pacientes participantes en los ensayos clínicos de la Sociedad, se han reducido las visitas de estos pacientes a los hospitales, sustituyéndose, cuando así ha sido posible, por un seguimiento telefónico y una remisión domiciliaria de los tratamientos.

A lo largo del año 2020 y durante los primeros seis meses del año 2021, la Sociedad, ha reducido la incertidumbre financiera derivada de los riesgos de pandemia, acudiendo al mercado, y obteniendo financiación dilusiva y no dilusiva.

No se han materializado impactos significativos en materia de activos y pasivos que pudiesen considerarse contingentes, ni produciéndose alteración en la aplicación del principio de empresa en funcionamiento.

No se han observado indicios de afectaciones con respecto a la recuperabilidad de valor de activos materiales e intangibles relevantes, que pudiesen derivarse de impactos económicos y operativos de la pandemia por COVID-19, que requiriesen la introducción de modificaciones en los estados financieros. Dada la evolución dinámica de la pandemia se revisa periódicamente la aparición de potenciales indicios de afectación.

**FORMULACIÓN DE LOS ESTADOS FINANCIEROS INTERMEDIOS POR EL ÓRGANO
DE ADMINISTRACIÓN**

Los administradores de ORYZON GENOMICS, S.A. en sesión de Consejo de Administración celebrada telemática, han formulado los estados financieros intermedios (balance de situación, cuenta de pérdidas y ganancias, estado de cambios en el patrimonio neto, estado de flujos de efectivo y notas explicativas) de la Sociedad correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2021 que se extiende en las páginas número 1 a 63.

Madrid, 29 de Julio de 2021

Don Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente

Doña Tamara Maes
Consejera

Don Josep Maria Echarri Torres
Consejero

Doña Isabel Aguilera Navarro
Consejera

Don Antonio Fornieles Melero
Consejero

Don Ramon Adell Ramon
Consejero

D. Manuel Oscar López Figueroa
Consejero

Informe de Gestión

ORYZON GENOMICS, S.A.
INFORME DE GESTION DEL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE
EL 1 DE ENERO AL 30 DE JUNIO DE 2021

Evolución de los negocios

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

- a) El descubrimiento, desarrollo y aplicación de biomarcadores y herramientas genómicas, moleculares y genéticas para la obtención de productos de medicina personalizada o la obtención de organismos modificados de interés farmacéutico, industrial o agronómico;
- b) La prestación de servicios de investigación científica diversos, tales como farmacológicos, químicos, biológicos, industriales, alimenticios, etc., de interés en seres humanos, animales y organismos o sistemas modelo.
- c) El desarrollo de moléculas químicas, péptidos, proteínas o anticuerpos con aplicaciones terapéuticas en humanos y otros organismos y la investigación clínica de nuevas terapias en humanos.
- d) El estudio, investigación, desarrollo, descubrimiento de nuevos fármacos, prestación de servicios de consultoría y de asesoramiento científico técnico o empresarial en el ámbito de la biotecnología, farmacia y medicina.

No obstante lo anterior, la actividad de la Sociedad ha estado centrada en los últimos años en el estudio, investigación, desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos epigenéticos mediante el desarrollo de moléculas químicas con aplicaciones terapéuticas en humanos y la investigación clínica en humanos de nuevas terapias con estas moléculas. El campo de actividad de la compañía se centra en el área de la epigenética en diversas indicaciones con especial énfasis en oncología y en enfermedades del sistema nervioso. La compañía podrá apoyarse de forma selectiva en alianzas con instituciones académicas y otras empresas para explorar el potencial de fármacos epigenéticos en otras indicaciones (como por ejemplo las enfermedades virales o inflamatorias).

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

A lo largo del primer semestre de 2021, la compañía ha presentado resultados de seguridad y eficacia después de 12 meses de tratamiento de su ensayo clínico de vafidemstat de Fase IIa

ETHERAL en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) en estadio leve y moderado en la 15ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades de Alzheimer y Parkinson y trastornos neurológicos relacionados, AD/PD-2021, que se celebró del 9 al 14 de marzo de 2021 en formato virtual, a través de un póster titulado "DATOS TOPLINE DEL ENSAYO DE FASE II ETHERAL". Esta comunicación confirma los resultados preliminares de la cohorte europea de ETHERAL tras 6 meses de tratamiento presentados previamente en las conferencias AAT-AD/PD 2020 y AAIC-2020. ETHERAL ha reclutado 116 pacientes en Europa y 24 en el brazo americano del estudio. ETHERAL alcanzó su objetivo principal; los datos agregados de los 140 pacientes demuestran que vafidemstat exhibe un buen perfil de seguridad y es bien tolerado por los pacientes con EA, con muy pocos eventos de seguridad (solo se informaron 2 eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo tratado con placebo y 2 en los brazos de intervención). También se presentaron datos de cambios en biomarcadores relevantes. En los datos agregados de los 140 pacientes, vafidemstat redujo significativamente los niveles de la proteína proinflamatoria YKL40 en el LCR durante el primer período de tratamiento de 6 meses, y estas reducciones en los niveles de YKL40 en el LCR se mantuvieron después de 12 meses de tratamiento en ambos brazos de tratamiento. Este resultado es consistente con investigaciones preclínicas previas ya que vafidemstat reduce notablemente los niveles cerebrales de YKL40 en modelos preclínicos de inflamación del sistema nervioso. En los pacientes con EA tratados con vafidemstat a la dosis alta, se observó una señal de reducción en la cadena ligera del neurofilamento, un biomarcador predictivo de la progresión de la EA. No se observaron cambios significativos en otros biomarcadores de LCR. El análisis de las evaluaciones cognitivas muestra que no hubo diferencias significativas en la cognición entre los tres grupos experimentales durante el primer período de tratamiento de 6 meses en los 140 pacientes agregados de las cohortes europea y de EE.UU. Los análisis de resonancia magnética y otros parámetros del estudio aún se están evaluando.

De forma paralela, la Sociedad ha llevado a cabo un ensayo clínico de Fase IIa denominado REIMAGINE-AD, donde se ha evaluado el efecto de vafidemstat sobre la agresividad en pacientes con EA en estadio moderado o severo. A raíz de una observación anecdótica de una mejora en la cognición después de 2 y 6 meses de tratamiento con vafidemstat, se ofreció a los pacientes de REIMAGINE-AD con EA moderada continuar en el estudio por 6 meses adicionales y dos de ellos aceptaron continuar por este segundo período de 6 meses. Durante el mes de marzo de 2021 la Sociedad presentó estos datos clínicos de REIMAGINE-AD de 12 meses de tratamiento en la 15ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades de Alzheimer y Parkinson y trastornos neurológicos relacionados, AD/PD-2021, a través de un poster en formato electrónico titulado "REIMAGINE-AD: VAFIDEMSTAT MUESTRA EFICACIA EN LA AGITACIÓN Y AGRESIÓN RELACIONADAS CON EL ALZHEIMER DESPUÉS DE 12 MESES". Se observó

una reducción significativa de la agitación/agresión después de 12 meses de tratamiento en estos pacientes, con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, confirmando los resultados obtenidos previamente tras 6 meses de tratamiento. La observación anecdótica inicial de una mejora cognitiva en la escala clínica MMSE después de 6 meses de tratamiento en estos pacientes también se confirmó a los 12 meses, con mejoras cognitivas en el MMSE de 4 a 9 puntos desde el inicio en el mes 12.

La Sociedad ha iniciado durante el primer semestre de 2021 un estudio clínico de Fase I Ib de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) (Estudio PORTICO), tras recibir en noviembre de 2020 la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para llevar a cabo este estudio. PORTICO es un estudio de Fase I Ib, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con vafidemstat en pacientes con TLP con agitación/agresividad. En un principio está previsto incluir 156 pacientes, 78 en cada brazo del ensayo, y el ensayo contempla un análisis intermedio para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar la eficacia. Inicialmente participarán hospitales españoles, estadounidenses y de al menos otros dos países europeos. En este estudio se emplearán escalas validadas para medir la evolución del nivel de agresividad y la propia evolución de la enfermedad. En el mes de marzo de 2021 la compañía anunció la inclusión del primer paciente en Europa en este estudio clínico, y durante el mes de junio de 2021 anunció la confirmación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) de la concesión de autorización del IND (Investigational New Drug application) para realizar este estudio clínico en EE.UU.

Asimismo, la Sociedad solicitó durante el primer semestre de 2021 la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para llevar a cabo un nuevo estudio clínico de Fase I Ib de vafidemstat en esquizofrenia (Estudio EVOLUTION), EVOLUTION es un estudio de Fase I Ib, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat para tratar los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia. La compañía recibió en julio de 2021 la aprobación para iniciar este estudio clínico.

Durante 2021 la compañía ha seguido avanzando en su aproximación para evaluar vafidemstat en el campo de la “medicina de precisión”, iniciado en 2020 a la luz de publicaciones recientes que muestran que pacientes con esquizofrenia o trastorno del espectro autista que portan mutaciones específicas causantes de estas enfermedades pueden ser objeto de una terapia dirigida con inhibidores de LSD1.

Durante el mes de junio de 2020 la sociedad anunció el inicio de una colaboración con el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz de Madrid en medicina de precisión con vafidemstat en pacientes con el Síndrome Phelan-McDermid (PMS,

por sus siglas en inglés). Bajo esta colaboración se está llevando a cabo una caracterización de la situación funcional basal cognitiva y comportamental de pacientes de PMS con mutaciones en el gen SHANK3, caracterizados previamente por INGEMM, como estudio previo para la realización de un estudio clínico con vafidemstat en estos pacientes. Durante este primer semestre de 2021 se ha seguido monitorizando pacientes para evaluar su deterioro funcional usando un conjunto de diversas escalas validadas en el campo. Estas actividades continuarán con más pacientes de PMS caracterizados genéticamente y se espera que concluyan en el tercer trimestre de 2021.

Asimismo, en abril de 2021 la Sociedad anunció el inicio de una colaboración preclínica sobre autismo con investigadores del Centro Seaver de Investigación y Tratamiento del Autismo en la Facultad de Medicina Icahn en el Hospital Mount Sinai dirigida por el Dr. Joseph Buxbaum. Esta colaboración explorará los efectos de vafidemstat en modelos animales desarrollados y caracterizados en el Centro Seaver para el Autismo, un centro de referencia mundial, por el equipo del Dr. Buxbaum, director del Centro.

En diciembre de 2020 la Sociedad anunció el inicio de una colaboración en medicina de precisión en esquizofrenia con investigadores de la Universidad de Columbia en Nueva York, los Dres. Joseph Gogos, Sander Markx y Jeffrey Lieberman. La colaboración consta de dos partes. Por un lado, se profundizará en la caracterización preclínica de la posible acción terapéutica sobre SETD1A con inhibidores de LSD1. Por otro lado, se realizará una exhaustiva caracterización psicométrica funcional de individuos portadores de mutaciones en el gen SETD1A. Con la información obtenida se quiere sentar las bases de un ensayo clínico posterior de psiquiatría de precisión con vafidemstat para tratar trastornos psiquiátricos asociados a SETD1A. Durante el primer semestre de 2021 se ha avanzado en la caracterización de estos pacientes.

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

En el mes de julio de 2021 Oryzon ha presentado datos preliminares de ESCAPE en el 31º Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, ECCMID-2021, en una comunicación en formato póster electrónico titulada “ESCAPE trial: Preliminary data on the effect of vafidemstat treatment in the CoVID-19 induced immune response in hospitalized patients”. Los datos presentados muestran que vafidemstat fue seguro y bien tolerado en pacientes graves de CoVID-19, con solo 13 eventos adversos (EA) en 11 sujetos durante el estudio, ninguno de ellos grave. De ellos, se registraron 9 EA en el brazo de vafidemstat + tratamiento de base

(SoC), todos leves y se consideraron no relacionados con el tratamiento. Respecto al control de la enfermedad, 24 pacientes (77,4%) en el grupo SoC requirieron ventilación mecánica comparado con 19 (65,5%) en el grupo tratado con vafidemstat + SoC. Un total de 6 pacientes requirieron medicación de rescate (Tocilizumab): 4 pacientes (67%) en el grupo SoC y 2 (33%) tratados con vafidemstat + SoC. Un paciente tratado con SoC falleció por morbilidad por CoVID-19 y ninguno en el grupo tratado con vafidemstat.

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

A lo largo de el primer semestre de 2021, la compañía ha continuado la ejecución del ensayo clínico de Fase IIa (estudio ALICE) con iadademstat en leucemia mieloide aguda (LMA) .

ALICE es un ensayo de Fase IIa que evalúa la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con azacitidina en pacientes de LMA ancianos no elegibles para la quimioterapia convencional. Tras presentar durante 2019-2020 resultados preliminares de seguridad y eficacia en varios congresos internacionales, en junio de 2021 Oryzon ha presentado nuevos datos de eficacia del estudio ALICE en el marco del congreso EHA-2021, celebrado de forma virtual. La combinación de iadademstat con azacitidina ha mostrado un buen perfil de seguridad. La evidencia de eficacia clínica continúa siendo sólida y consistente con los datos reportados previamente, con una tasa de respuestas objetivas (ORR) del 83% (en 15 de 18 pacientes evaluables); de estos, el 67% fueron remisiones completas (10CR/CRi) y el 33% remisiones parciales (5 PR). El tiempo medio de

respuesta (TTR) continúa siendo breve, 29 días. Con tasas de respuesta históricas del 28% en esta población cuando se trata solamente con azacitidina, estos resultados sugieren una fuerte sinergia entre iadademstat y azacitidina cuando se usan en combinación. La duración de las respuestas observadas es prolongada, con un 60% de CR/CRi con duraciones de más de 6 meses, y un 30% adicional de CR/CRIs todavía recientes y en fase de maduración s. La remisión más larga a fecha de corte de datos incluidos en este poster de EHA-2021 era de 858 días en un paciente que continua independiente de transfusiones y con enfermedad residual negativa a fecha de hoy es de 690 días y aún continúa. Otros cuatro pacientes han superado el año de respuesta (tres todavía en respuesta). Los pacientes con períodos de tratamiento más prolongados también mejoraron o superaron su dependencia de las transfusiones de sangre, con 50% de los pacientes que han alcanzado CR/CRi independientes de transfusiones.

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

Durante el primer semestre de 2021 la compañía ha trabajado también en el diseño de nuevos estudios clínicos de iadademstat tanto en LMA como en CPCP, de los que planea ofrecer más detalles en la segunda mitad de 2021.

Finalmente, durante este primer semestre de 2021 la compañía ha llevado a cabo una serie de estudios preclínicos para ampliar la caracterización del potencial de ORY-3001 en diferentes indicaciones, explorado nuevos compuestos relacionados que podrían ser utilizados en un futuro como posibles backups.

Situación de la Sociedad

La Sociedad ha atendido puntualmente a su vencimiento todas las obligaciones contraídas durante el ejercicio. Mantiene saldos de efectivo en una cifra suficiente para atender a su vencimiento las obligaciones a corto plazo reconocidas en los Estados Financieros Intermedios de fecha 30 de junio de 2021. La estructura patrimonial y fondos propios se consideran adecuados a 30 de junio de 2021.

Evolución previsible de la Sociedad

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

Actividades de investigación y desarrollo

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

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

Riesgos

La Sociedad durante los primeros seis meses del ejercicio 2021, ha continuado de forma activa con su programa preventivo de cumplimiento penal para la protección de la responsabilidad de las personas jurídicas. Así mismo el programa preventivo está dotado de recursos financieros, materiales y personales para dar suficiente cobertura a las actividades preventivas. La figura del oficial de cumplimiento o Compliance Officer, dota de recursos de coordinación y seguimiento para garantizar de forma permanente la continuidad a las actividades preventivas establecidas.

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

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

Riesgos operativos

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

- *Regulatorio:*

El sector de la biotecnología está sujeto a una exhaustiva regulación en todas las jurisdicciones en las que opera, así como a incertidumbres de carácter regulatorio.

- *Dependencia:*

Los ensayos clínicos se sustentan en terceros que realizan la implementación, el seguimiento y el control operacional y de calidad del ensayo clínico, y son únicas para cada ensayo clínico, lo que supone un riesgo de dependencia de terceros.

- *Competencia:*

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

- *Propiedad industrial:*

En el campo de propiedad industrial de biomarcadores, la tecnología de aplicación de DNA-chips, el desarrollo de inhibidores farmacológicos y, en general, todas las aplicaciones de la plataforma tecnológica que utiliza la industria farmacéutica son sumamente complejas y matriciales. En ciertas ocasiones es difícil determinar con certeza quién es el propietario de determinada tecnología y los litigios para aclarar la propiedad son un elemento frecuente en el paisaje del sector. La sociedad no puede garantizar que las solicitudes de patente en trámite se vayan a conceder o que sus patentes presentes o futuras no vayan a ser objeto de oposiciones o acciones de nulidad por parte de terceros.

- *Personal clave:*

La sociedad tiene un tamaño reducido y una alta complejidad que podría situarse al nivel de grandes multinacionales. La sociedad requiere de profesionales de alta capacitación que puedan gestionar al mismo tiempo una gran variedad de materias

con un alto grado de eficiencia y efectividad, así como de alta especialización técnica que se encuentra también limitada en el mercado de trabajo. La sociedad se enfrenta a una intensa competencia con otras compañías, instituciones académicas, entidades gubernamentales y otras organizaciones, por lo que podría no ser capaz de atraer y retener a personal cualificado. La pérdida de personal cualificado o la imposibilidad de atraer y retener al personal cualificado que se requiere para el desarrollo de sus actividades puede tener un efecto negativo para el negocio.

- *Licencias:*

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

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

- *Situaciones de emergencia de salud pública o pandemia:*

Una cepa de coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID19, en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró al COVID-19 como pandemia global.

Los riesgos relativos a situaciones de emergencia de salud pública o pandemia han puesto de manifiesto un riesgo potencial sobre los ensayos clínicos del sector, y consecuentemente de la sociedad. La protección de la salud de los pacientes participantes en los ensayos clínicos, sus familiares y el personal sanitario implicado, pueden ocasionar la pérdida de datos correspondientes a visitas y/o evaluaciones no

realizadas, que juntamente con situaciones de confinamiento, pueden implicar retrasos e incluso finalizaciones anticipadas de los ensayos clínicos, y/o impactos en los mercados financieros, que pueden limitar la capacidad de financiación de la Sociedad y afectar de manera adversa al patrimonio, la situación financiera y los resultados.

La sociedad ha reducido la incertidumbre financiera derivada de los riesgos de pandemia, acudiendo al mercado, y obteniendo financiación no dilusiva procedente de las líneas específicas establecidas por el Instituto de Crédito Oficial ofrecidas por la banca comercial por un importe de 6,1 millones de euros, y dilusiva mediante un aumentando el capital social por importe de 20 millones de euros, que reduce significativamente las incertidumbres financieras, sin que se hayan materializado impactos significativos en materia de activos y pasivos que pudiesen considerarse contingentes.

Riesgos Financieros

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

a) Riesgo de crédito

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

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

b) Riesgo de liquidez

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

c) Riesgo de tipo de interés

La financiación externa se encuentra distribuida en un 70,5% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito privadas y en un 29,5% en deudas con otras entidades, principalmente procedentes de financiaciones públicas

correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% o 1%. El riesgo de tipos de interés se considera moderado, puesto que el 82,39% de préstamos presentan un tipo de interés fijo medio del 1,43%, y el 17,61% restante presentan un tipo de interés variable medio del 2,38%.

El tipo de interés medio correspondiente a la totalidad de préstamos pendientes de amortizar a 30 de junio de 2021 y a 31 de diciembre de 2020 asciende al 1,6% y al 1,49% respectivamente.

Otros riesgos

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

Responsabilidad Social Corporativa e información no financiera

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

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2021, cabe destacar las siguientes iniciativas:

- a) ESCAPE: Ensayo clínico de Fase II con vafidemstat en enfermos graves de COVID-19

Ante unas circunstancias significativamente complicadas para la salud de muchas personas como consecuencia de la Pandémica derivada de Covid 19, Oryzon atendiendo a motivos de corresponsabilidad social solicito la aprobación de un ensayo clínico denominado ESCAPE, recibiendo en el mes de abril de 2020 la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) por un procedimiento de urgencia para llevar a cabo un ensayo clínico de Fase II con vafidemstat en enfermos graves de COVID-19.

El estudio, denominado ESCAPE (Nº EudraCT: 2020-001618-39), es un Ensayo de Fase II, abierto, aleatorizado, de dos brazos de tratamiento, para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento combinado de vafidemstat con el tratamiento estándar utilizado en los hospitales, para evitar la progresión a Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS por sus iniciales en inglés). En un principio está previsto incluir 20

pacientes en cada brazo del ensayo. Inicialmente participarán dos hospitales, H.Valle de Hebrón y H. del Mar, ambos en Barcelona, y se prevé que puedan incorporarse más centros si es necesario.

ESCAPE (de sus siglas inglesas ESCAPE: Efficacy and Safety of a Combined treatment with vafidemstat to prevent ARDS in adult Patients with severE COVID-19) basa su racional científico en la idea de detener en los pacientes graves la progresión a ARDS, una de las principales causas de muerte en esta enfermedad. ARDS es un proceso autoinflamatorio agudo que ocurre como consecuencia de lo que se ha denominado como “tormenta de citocinas”, una reacción desesperada del organismo ante la infección que acaba provocando un fallo multiorgánico. Se había descrito en la epidemia MERS-CoV, y se ha vuelto a observar en COVID-19, que las citocinas Interleukina-6 (IL-6) e Interleukina-1B (IL-1B) juegan un papel relevante en el desencadenamiento inicial de esta tormenta autoinmune. Vafidemstat ha demostrado en modelos preclínicos agudos de inflamación que produce una rápida y notable disminución de IL-6, IL-1B y otras citocinas inflamatorias relevantes como TNF- α y IFN- γ , entre otras. En un estudio clínico reciente con vafidemstat en población anciana (Estudio ETHERAL en enfermedad de Alzheimer) la molécula se ha mostrado muy segura en tratamientos prolongados y se ha descrito un descenso significativo de un marcador relevante de inflamación cerebral.

b) Día de la Solidaridad de Oryzon (DSO 2021)

El DSO se ha celebrado el día 22 de junio de 2021 fomentando la cooperación de los colaboradores de Oryzon con la sociedad.

En esta edición del DSO, las actividades desarrolladas se han centrado fundamentalmente en el objetivo 15º de Desarrollo Sostenible (ODS) “Vida de Ecosistemas Terrestres”, que combate la pérdida y degradación de los hábitats para restaurar la relación de los seres humanos con la naturaleza La solidaridad, siguiendo con el objetivo, concretamente.

c) Ensayos clínicos

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2021, Oryzon ha promovido ensayos clínicos en los siguientes Centros de investigación:

ESTUDIO ALICE	
H. Valle Hebrón	Barcelona
H. La Fe	Valencia
MD Anderson	Madrid
Hospital del Mar	Barcelona
hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Hospital Mutua de Terrasa	Barcelona

ESTUDIO ALICE	
H. Valle Hebrón	Barcelona
H. Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Hospital Clínico San Carlos	Madrid

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

Acciones propias

El total de acciones propias a 30 de junio de 2021 asciende a 301.337. Estas acciones se mantienen en régimen de autocartera en virtud de la autorización de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 15 de Junio de 2006, de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 29 de Junio de 2009, y de la Junta General Extraordinaria de Accionistas de Oryzon celebrada el 18 de septiembre de 2014.

Periodo medio de pagos a proveedores

El periodo medio de pago a proveedores en los primeros seis meses del ejercicio 2021 ha sido de 31 días (38 días en los primeros seis meses de 2020).

Hechos posteriores

No se han producido hechos posteriores significativos entre el 31 de diciembre de 2020 y la fecha de formulación de los estados financieros intermedios.

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

Los administradores de ORYZON GENOMICS, S.A. en sesión de Consejo de Administración celebrada telemática, han formulado el informe de gestión de la Sociedad correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2021 que se extiende en las páginas número 1 a 14.

Madrid, 29 de julio de 2021

Don Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente

Doña Tamara Maes
Consejera

Don Josep Maria Echarri Torres
Consejero

Doña Isabel Aguilera Navarro.
Consejera

Don Antonio Fornieles Melero
Consejero

Don Ramon Adell Ramon
Consejero

Don Manuel Óscar López Figueroa
Consejero