



**DOCUMENTO DE REGISTRO UNIVERSAL DE
ORYZON GENOMICS, S.A.**

Octubre de 2020

EL PRESENTE DOCUMENTO DE REGISTRO UNIVERSAL HA SIDO APROBADO Y REGISTRADO POR LA COMISIÓN NACIONAL DEL MERCADO DE VALORES CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2020.

EL DOCUMENTO DE REGISTRO UNIVERSAL HA SIDO REDACTADO DE CONFORMIDAD CON EL MODELO ESTABLECIDO EN EL ANEXO 2 DEL REGLAMENTO DELEGADO (UE) 2019/980 DE LA COMISIÓN POR EL QUE SE COMPLETA EL REGLAMENTO (UE) 2017/1129 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO EN LO QUE RESPECTA AL FORMATO, EL CONTENIDO, EL EXAMEN Y LA APROBACIÓN DEL FOLLETO QUE DEBE PUBLICARSE EN CASO DE OFERTA PÚBLICA O ADMISIÓN A COTIZACIÓN DE VALORES EN UN MERCADO REGULADO Y POR EL QUE SE DEROGA EL REGLAMENTO (CE) N.º 809/2004 DE LA COMISIÓN.

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

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

ÍNDICE

I. FACTORES DE RIESGO	6
1. PERSONAS RESPONSABLES, INFORMACIÓN SOBRE TERCEROS, INFORMES DE EXPERTOS Y APROBACIÓN DE LA AUTORIDAD COMPETENTE.....	13
1.1. Identificación de las personas responsables del Documento de Registro	13
1.2. Declaración de las personas responsables del Documento de Registro	13
1.3. Declaraciones e informes de expertos	13
1.4. Informaciones procedentes de terceros	13
1.5. Aprobación del Documento de Registro por la autoridad competente	13
2. AUDITORES LEGALES	14
2.1. Nombre y dirección de los auditores del emisor para el periodo cubierto por la información financiera histórica (así como su afiliación a un colegio profesional)	14
2.2. Si los auditores han renunciado, han sido apartados de sus funciones o no han sido redesignados durante el período cubierto por la información financiera histórica.....	14
3. FACTORES DE RIESGO	14
4. INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR.....	14
4.1. Nombre legal y comercial del emisor	14
4.2. Lugar y número de registro del emisor e identificador de entidad jurídica (LEI)	14
4.3. Fecha de constitución y periodo de actividad del emisor, si no es indefinido	14
4.4. Domicilio y forma jurídica del emisor, legislación conforme a la que opera, país de constitución, número de teléfono y sitio web del emisor.	15
5. DESCRIPCIÓN EMPRESARIAL	15
5.1. Actividades principales	15
5.2. Mercados principales. Descripción de los mercados principales en que el emisor compite, con desglose de los ingresos totales por segmento operativo y mercado geográfico de cada ejercicio del período abarcado por la información financiera histórica	33
5.3. Acontecimientos importantes en el desarrollo de la actividad empresarial del emisor	33
5.4. Estrategia y objetivos	40
5.5. Si es importante para la actividad empresarial o para la rentabilidad del emisor, información sucinta relativa al grado de dependencia del emisor de patentes o licencias, contratos industriales, mercantiles o financieros, o nuevos procesos de fabricación	42
5.6. Base de cualquier declaración efectuada por el emisor relativa a su posición competitiva	51
5.7. Inversiones	59

6.	ESTRUCTURA ORGANIZATIVA	61
6.1.	Si el emisor es parte de un grupo, breve descripción del grupo y la posición del emisor en él.....	61
6.2.	Lista de las filiales significativas del emisor, incluido el nombre, el país de constitución o residencia, la participación en el capital y, si es diferente, la proporción de derechos de voto	61
7.	ESTUDIO OPERATIVO Y FINANCIERO	61
7.1.	Situación financiera	61
7.2.	Resultados de explotación	61
8.	RECURSOS DE CAPITAL.....	62
8.1.	Información relativa a los recursos de capital del emisor (tanto a corto como a largo plazo).....	62
8.2.	Explicación de las fuentes y cantidades de los flujos de tesorería del emisor, con una descripción narrativa.....	73
8.3.	Información sobre los requisitos de la toma de préstamos y la estructura de financiación del emisor	73
8.4.	Información relativa a cualquier restricción sobre el uso de los recursos de capital que, directa o indirectamente, haya afectado o pudiera afectar de manera importante a las operaciones del emisor	73
8.5.	Información relativa a las fuentes previstas de los fondos necesarios para cumplir los compromisos mencionados en el punto 5.7.2.	73
9.	MARCO REGULADOR	74
9.1.	Descripción del marco regulador en el que opera el emisor y que pueda afectar de manera importante a su actividad empresarial, junto con información sobre cualquier actuación o factor de orden administrativo, económico, fiscal, monetario o político que, directa o indirectamente, haya afectado o pueda afectar de manera importante a las operaciones del emisor.....	74
10.	INFORMACIÓN SOBRE TENDENCIAS.....	78
10.1.	Tendencias y cambios significativos.....	78
10.2.	Información sobre cualquier tendencia conocida, incertidumbres, demandas, compromisos o hechos que puedan razonablemente tener un efecto importante en las perspectivas del emisor, por lo menos para el ejercicio actual.	79
11.	PREVISIONES O ESTIMACIONES DE BENEFICIOS	79
12.	ÓRGANOS DE ADMINISTRACIÓN, DE GESTIÓN Y DE SUPERVISIÓN, Y ALTA DIRECCIÓN	79
12.1.	Nombre, dirección profesional y funciones en el emisor de las siguientes personas, con indicación de las principales actividades que desarrollan al margen del emisor, cuando dichas actividades sean significativas con respecto a ese emisor.....	79
12.2.	Conflictos de intereses de los órganos de administración, de gestión y de supervisión, y de la alta dirección.....	89

13. REMUNERACIÓN Y PRESTACIONES DE CONSEJEROS Y ALTOS DIRECTIVOS	91
13.1. Importe de la remuneración pagada (incluidos los honorarios contingentes o diferidos) y prestaciones en especie concedidas a esas personas por el emisor y sus filiales por servicios de todo tipo prestados por cualquier consejero o directivo al emisor y sus filiales	91
13.2. Importes totales provisionados o acumulados por el emisor o sus filiales para prestaciones de pensión, jubilación o similares	98
14. PRÁCTICAS DE GESTIÓN	98
14.1. Fecha de expiración del actual mandato, en su caso, y periodo durante el cual la persona ha desempeñado servicios en ese cargo	98
14.2. Información sobre los contratos de los miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión con el emisor o cualquiera de sus filiales que prevean prestaciones a la terminación de sus funciones, o la correspondiente declaración negativa	98
14.3. Información sobre el comité de auditoría y el comité de retribuciones del emisor, incluidos los nombres de los miembros del comité y un resumen de su reglamento interno	100
14.4. Declaración sobre si el emisor cumple el régimen o regímenes de gobernanza corporativa aplicables al emisor. En caso de que el emisor no cumpla ese régimen, debe incluirse una declaración al respecto, así como una explicación de los correspondientes motivos.....	108
14.5. Posibles efectos importantes sobre la gobernanza corporativa, incluidos los futuros cambios en la composición del consejo de administración y de los comités (en la medida en que ya hayan sido designados por el consejo o la junta de accionistas).	112
15. EMPLEADOS.....	112
15.1. Número de empleados al final del periodo o media de cada ejercicio durante el periodo cubierto por la información financiera histórica hasta la fecha del Documento de Registro (y las variaciones de esas cifras, si son importantes) y, si es posible y reviste importancia, desglose de las personas empleadas por categoría principal de actividad y situación geográfica. Si el emisor emplea un número significativo de empleados temporales, datos sobre el número medio de ese tipo de empleados durante el ejercicio más reciente.	112
15.2. Participaciones y opciones sobre acciones	113
15.3. Descripción de todo acuerdo de participación de los empleados en el capital del emisor	113
16. ACCIONISTAS PRINCIPALES.....	114
16.1. En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, el nombre de cualquier persona ajena a los órganos de administración, de gestión o de supervisión que, directa o indirectamente, tenga un interés declarable, según el Derecho nacional del emisor, en el capital o en los derechos de voto del emisor, y cuantía del interés de cada una de esas personas en la fecha del Documento de Registro o, en caso de no haber tales personas, la correspondiente declaración negativa	114
16.2. Si los accionistas principales del emisor tienen distintos derechos de voto, o la correspondiente declaración negativa	114

16.3.	En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, declárese si el emisor es propiedad o está bajo control, directa o indirectamente, de un tercero y describase el carácter de ese control y las medidas adoptadas para garantizar que no se abusa del mismo.....	114
16.4.	Descripción de todo acuerdo, conocido del emisor, cuya aplicación pueda en una fecha ulterior dar lugar a un cambio en el control del emisor.....	114
17.	OPERACIONES DE PARTES VINCULADAS	114
17.1.	Operaciones realizadas con los accionistas significativos.....	115
17.2.	Operaciones realizadas por los miembros del Consejo de Administración que a su vez son la alta dirección de ORYZON	116
17.3.	Operaciones realizadas entre personas, sociedades o entidades del grupo	116
18.	INFORMACIÓN FINANCIERA RELATIVA AL ACTIVO Y EL PASIVO DEL EMISOR, POSICIÓN FINANCIERA Y PÉRDIDAS Y BENEFICIOS	116
18.1.	Información financiera histórica.....	116
18.2.	Información intermedia y demás información financiera	137
18.3.	Auditoría de la información financiera histórica anual	140
18.4.	Información financiera proforma	140
18.5.	Política de dividendos	141
18.6.	Procedimientos judiciales y de arbitraje	141
18.7.	Cambio significativo en la posición financiera del emisor	141
19.	INFORMACIÓN ADICIONAL	141
19.1.	Capital social.....	141
19.2.	Estatutos y escritura de constitución	144
20.	CONTRATOS IMPORTANTES	145
20.1.	Resumen de cada contrato importante, al margen de los contratos celebrados en el desarrollo corriente de la actividad empresarial, del cual sea parte el emisor o cualquier miembro del grupo, celebrado durante los dos (2) años inmediatamente anteriores a la publicación del Documento de Registro.1	145
21.	DOCUMENTOS DISPONIBLES.....	146
	146
	ANEXO I: MEDIDAS ALTERNATIVAS DE RENDIMIENTO (APMs por sus siglas en inglés).....	148
	ANEXO II: DOCUMENTOS INCORPORADOS POR REFERENCIA	150
	GLOSARIO	151

I. FACTORES DE RIESGO

Las actividades, los resultados y la situación financiera de ORYZON GENOMICS, S.A. ("**ORYZON**" o la "**Sociedad**") están sujetos, principalmente, a riesgos relacionados con la propia Sociedad, el sector de la actividad en el que opera, así como a riesgos financieros y de mercado. Los riesgos a los que se encuentra expuesta la Sociedad podrían materializarse o agravarse como consecuencia de cambios en las condiciones competitivas, económicas, políticas, legales, regulatorias, sociales, de negocio y financieras, por lo que cualquier inversor debe tenerlos en cuenta. Cualquiera de estos riesgos, si se materializasen, podría llegar a tener un impacto sustancial negativo en las actividades, los resultados y la situación financiera de ORYZON, así como afectar al precio de las acciones de la Sociedad, lo que podría ocasionar una pérdida total o parcial de la inversión realizada.

A continuación, se incluyen los riesgos que, actualmente, ORYZON ha considerado específicos de la Sociedad, importantes para adoptar una decisión de inversión informada y refrendados por el contenido del presente documento de registro universal (el "**Documento de Registro**"). No obstante, actualmente, la Sociedad está sometida a otros riesgos que, por considerarse de menor importancia o por tratarse de riesgos de tipo genérico, como, por ejemplo, la cada vez mayor dependencia de los sistemas de información tecnológicos, los accidentes que puedan afectar a las instalaciones o al riesgo país de carácter político o económico, no se han incluido en esta sección del Documento de Registro de conformidad con lo previsto en el Reglamento (UE) 2017/1129 del Parlamento Europeo y del Consejo de 14 de junio de 2017.

A. RIESGOS DE ACTIVIDAD

A.1) RIESGO DE PERDIDAS ASOCIADAS A LA NO SUSCRIPCIÓN DE ACUERDOS DE LICENCIA

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en la concesión de acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta. La Sociedad tiene en fase de desarrollo tres (3) productos susceptibles de ser licenciados que están en fases clínica y preclínica del desarrollo de medicamentos. La cartera de proyectos de la Sociedad ha madurado significativamente desde la firma del Acuerdo con Roche en abril de 2014, del que ha recuperado los derechos de desarrollo y comercialización de IADADEMSTAT (ORY-1001) en enero de 2018, teniendo la Sociedad capacidad jurídica sin restricciones para suscribir nuevos acuerdos sobre este compuesto (véase punto 5.5.2. del Documento de Registro).

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

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

En los periodos de desarrollo de productos en el que no se perciben ingresos de licencia, la Sociedad presenta resultados negativos. En este sentido, las pérdidas para el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020 ascendieron a 1.352 miles de euros, y las correspondientes a los periodos comprendidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 han ascendido a 3.685, 1.177 y 5.197 miles de euros respectivamente. Los resultados negativos de ejercicios anteriores acumulados en balance a 30 de junio de 2020 ascienden a 19.500 miles de euros.

La no suscripción de un acuerdo de licencia podría implicar la no obtención de recursos. A efectos de cuantificar una potencial materialidad, podría observarse, a modo de ejemplo, el contrato de licencia que la Sociedad suscribió con Roche en el año 2014, y por los que Oryzon recibió 21 millones de dólares de EE. UU., 17 millones de dólares de EE. UU. en concepto de pago inicial y 4 millones de dólares de EE. UU. correspondientes al cumplimiento de un hito clínico referido a la determinación de la dosis recomendada. Adicionalmente, el acuerdo recogía también diversos pagos contingentes por la consecución de hitos de desarrollo clínico y comercial que, de alcanzarse, podrían exceder los 500 millones de dólares de EE. UU., y royalties progresivos sobre las ventas mundiales del producto que podían alcanzar un rango aproximado entre el 10% y el 20% de las ventas mundiales del producto.

Aun cuando la situación financiera y patrimonial actual de la Sociedad es adecuada a la fase en la que la Sociedad se encuentra con respecto a su modelo de negocio, 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.

A.2) SECTOR DE ACTIVIDAD ALTAMENTE REGULADO

El sector de la biotecnología está sujeto a una exhaustiva regulación en todas las jurisdicciones en las que opera, así como a incertidumbres de carácter regulatorio. Cualquier cambio en las leyes y regulaciones que afecten a dicho sector, podría afectar adversamente al negocio de ORYZON, a su situación financiera y a su cuenta de resultados, así como a la planificación, ejecución y financiación de la actividad de I+D y a las ayudas financieras y fiscales que recibe. En el apartado 9.1 del Documento de Registro se describe de forma detallada el marco regulatorio en el que opera la Sociedad y que puede afectar de manera importante a su actividad empresarial.

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

Sin perjuicio de que ORYZON trata de estar preparada (i) llevando a cabo una comparación de los diseños clínicos de productos similares en las diferentes indicaciones (*benchmarking*); (ii) solicitando el consejo externo de especialistas privados y empresas especializadas en aspectos regulatorios; y (iii) entablando un diálogo abierto y constructivo con las agencias reguladoras, incluyendo la presentación de consultas vinculantes; la regulación o las exigencias para la obtención de determinados datos en los ensayos clínicos podrían verse modificadas por las autoridades regulatorias nacionales e internacionales y suponer un impacto material sobre las expectativas temporales de inversión y, en último término, sobre la viabilidad de los productos de la Sociedad.

A.3) DEPENDENCIA DE TERCEROS PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

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

A efectos de cuantificar una potencial materialidad e impacto relacionado con un posible retraso en la explotación comercial de los productos que Oryzon desarrolla, como consecuencia de demoras derivadas de la dependencia de la Sociedad con terceros y, consecuentemente, de los retrasos o no consecución final de los resultados de las pruebas clínicas, puede considerarse a modo simplemente enunciativo, que cada año de retraso podría implicar la reducción de ingresos al reducirse el periodo sobre el que la Sociedad podría obtener royalties. A modo de ejemplo, podríamos recordar que los royalties progresivos sobre las ventas mundiales del producto podían alcanzar anualmente un rango aproximado de entre el 10% y el 20% de las ventas con respecto a una licencia en Fase I, por lo que retrasos muy significativos podrían reducir el atractivo de terceros para suscribir acuerdos de licencia.

A pesar de que la Sociedad busca reducir su dependencia de terceros mediante la subcontratación directa de actividades como, por ejemplo, analíticas y estudios de imagen, los ensayos clínicos se sustentan en los *clinical research organizations* o CROs, quienes realizan la implementación, el seguimiento y el control operacional y de calidad del ensayo clínico, y son únicas para cada ensayo clínico, lo que supone un riesgo de concentración.

A.4) COMPETENCIA

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

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

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

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

A.5) PROPIEDAD INDUSTRIAL

El campo de la propiedad industrial relacionada con el desarrollo de nuevos fármacos, así como biomarcadores y, en general, todas las aplicaciones de la plataforma tecnológica que utiliza la industria farmacéutica es sumamente complejo y matricial. En ciertas ocasiones es difícil determinar con certeza quién es el propietario de determinada tecnología y los litigios para aclarar la propiedad no son infrecuentes.

Sin perjuicio de que ORYZON ha incorporado desde hace tiempo una dirección de propiedad industrial interna, y elabora mapas de propiedad industrial para los desarrollos tecnológicos en los que está inmersa, la Sociedad no puede garantizar que sus solicitudes de patente en trámite se vayan a conceder o que sus patentes presentes o futuras no vayan a ser objeto de oposiciones o acciones de nulidad por parte de terceros, ni que la Sociedad no vaya a ser objeto de acciones litigiosas por terceras partes que posean patentes concedidas o solicitadas cuya existencia haya pasado inadvertida a la Sociedad. La posible resolución contraria a los intereses de ORYZON podría comportar serios efectos adversos al negocio de esta que, a efectos de valoración, podrían suscitar la pérdida de derechos de licencia como los citados a modo enunciativo en el riesgo de pérdidas asociadas a la no suscripción de acuerdos de licencia, y/o suponer deterioros en el valor de los activos intangibles reconocidos en balance, que superan los 40 millones de euros.

B. OTROS RIESGOS

B.1) RIESGOS RELATIVOS A FINANCIACIÓN

El desarrollo de los objetivos de la Sociedad implica que el uso de los recursos financieros será dedicado, entre otros, a actividades de I+D y desarrollo farmacéutico (interno y externalizado), a los costes fijos de estructura (salarios y equipamientos), así como a servicios regulatorios, legales y financieros. La Sociedad mantiene, además, una elevada externalización a través de un conjunto de *clinical research organizations* o CROs internacionales que proporcionan a ORYZON flexibilidad en la gestión de los gastos e inversiones y permite limitar o eliminar el nivel de gastos de la Sociedad, si esto fuera necesario (véase punto 5.5.1 del Documento de Registro). Debido a que los productos de la Sociedad se encuentran en diferentes estadios de desarrollo clínico y preclínico, y a que el resultado para cada uno de ellos tiene incertidumbres técnicas, no es posible establecer con precisión las inversiones necesarias para completar con éxito las diferentes etapas. Para minimizar este riesgo, la Sociedad hace un *scouting* del nivel promedio de estas inversiones en la industria internacional con el objeto de tener las mejores previsiones posibles y compartimentaliza y segmenta al máximo el desarrollo de los programas con el objetivo de tener puntos intermedios de evaluación y corrección técnica y financiera.

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

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

En relación con los riesgos financieros y al impacto de estos, podría observarse que la Sociedad, históricamente, ha venido utilizando un consumo de caja que se sitúa en un rango comprendido entre los 10 y los 20 millones de euros por año.

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

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

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

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

B.2) PERSONAL CLAVE

ORYZON es una sociedad de tamaño reducido, pero con una alta complejidad que podría situarse a nivel de grandes multinacionales. En este sentido, a pesar de su reducido tamaño, la Sociedad requiere de profesionales de alta capacitación que puedan gestionar al mismo tiempo una gran variedad de materias con un alto grado de eficiencia y efectividad, aspectos que, en otras compañías de mayor tamaño, pueden segmentarse y ser gestionados por diferentes personas con especialización concreta e individualizada. Consecuentemente, el perfil requerido por Oryzon está significativamente limitado en el mercado.

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

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

No obstante, cabe señalar que la Sociedad ha alcanzado un nivel de madurez y de compartimentalización funcional que le permite, en parte, contrarrestar este riesgo ya que ORYZON a día de hoy no tiene una única "persona clave".

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

A efectos de cuantificar una potencial materialidad e impacto relacionado con un posible retraso en la explotación comercial de los productos que Oryzon licencia, como consecuencia de la pérdida de personal clave, debemos referirnos a los mismos potenciales impactos citados anteriormente en el riesgo de dependencia de terceros para la realización de ensayos clínicos.

B.3) RIESGO RELATIVO A SITUACIONES DE EMERGENCIA DE SALUD PÚBLICA O PANDEMIA

Una cepa de coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID-19, procedente de China se ha extendido 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.

Ante la rápida propagación del coronavirus a nivel mundial, son numerosos los estados cuyos gobiernos han tomado decisiones sin precedentes como el cierre de sus fronteras a viajeros internacionales y el establecimiento de restricciones de movimiento de sus ciudadanos con el objetivo de contener la pandemia.

Los riesgos relativos a situaciones de emergencia de salud pública o pandemia han puesto de manifiesto un riesgo potencial sobre los ensayos clínicos de ORYZON. En este sentido, en la actualidad ORYZON dispone de dos fármacos en fases clínicas, VAFIDEMSTAT y IADADEMSTAT, en los que se desarrollan diversos ensayos clínicos.

Las medidas a implementar en situaciones de emergencia, tendentes a la protección de la salud de los pacientes participantes en los ensayos clínicos, sus familiares y el personal sanitario implicado, podrían ocasionar la pérdida de ciertos datos correspondientes a visitas y/o evaluaciones no realizadas. En este sentido, ante la avanzada edad y vulnerabilidad de algunos de los pacientes participantes en los ensayos clínicos de la Sociedad, ORYZON ha reducido las visitas de estos pacientes a los hospitales, habiéndose sustituido, cuando así ha sido posible, temporalmente por un seguimiento telefónico.

Por otro lado, dada la situación de confinamiento provocada por el COVID-19, la Sociedad tuvo que posponer unos meses la activación de su Ensayo de Fase-IIb en agitación-agresión en pacientes de trastorno límite de la personalidad (estudio PORTICO).

Asimismo, ante situaciones de emergencia sanitaria o pandemias, como así está ocurriendo actualmente con la crisis sanitaria derivada del COVID-19, pueden originarse situaciones de confinamiento de la población en determinadas zonas geográficas, pudiendo ocasionarse retrasos, cancelaciones y finalizaciones anticipadas de ensayos clínicos.

Por otro lado, el impacto, los efectos y la duración de los efectos derivados de situaciones de emergencia sanitaria o pandemia son altamente inciertos y podrían afectar, a los mercados financieros, limitando la capacidad de financiación de la Sociedad y afectar de manera adversa al patrimonio, la situación financiera y los resultados de ORYZON o alternatively requerir acudir a financiaciones en condiciones adversas.

Sin perjuicio de que la crisis sanitaria derivada del COVID-19 no ha tenido impacto sustancial en los estatados financieros de la Sociedad a 30 de junio de 2020, el riesgo relativo a situaciones de emergencia sanitaria o pandemia podría implicar en el futuro un aumento de las probabilidades de fracaso con respecto a la no suscripción de acuerdos de licencia y, consecuentemente, a la reducción de los ingresos que estos pudiesen generar, tal y como se ilustra en el riesgo de pérdidas asociadas a la no suscripción de acuerdos de licencia.

DE CONFORMIDAD CON EL PUNTO 1.1 DEL ANEXO 2 DEL REGLAMENTO DELEGADO (UE) 2019/980 DE LA COMISIÓN, SE INCLUYE A CONTINUACIÓN LA INFORMACIÓN REQUERIDA PARA LOS DOCUMENTOS DE REGISTRO DE VALORES PARTICIPATIVOS ESTABLECIDA EN EL ANEXO 1 DEL REFERIDO REGLAMENTO DELEGADO, HABIÉNDOSE INCLUIDO EN EL PUNTO 1.5 SIGUIENTE LA DECLARACIÓN A LA QUE SE HACE REFERENCIA EN EL PUNTO 1.2 DEL ANEXO 2.

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

1.1. Identificación de las personas responsables del Documento de Registro

D. Carlos Manuel Buesa Arjol, en nombre y representación de ORYZON, en virtud del poder otorgado por el Consejo de Administración de la Sociedad, con fecha 21 de febrero de 2020, y que fue elevado a público mediante escritura otorgada ante la Notario Dña. Eloísa López-Monís Gallego con fecha 8 de junio 2020, con el número 1.036 de su protocolo.

1.2. Declaración de las personas responsables del Documento de Registro

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

1.3. Declaraciones e informes de expertos

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

1.4. Informaciones procedentes de terceros

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

Se identifican a lo largo del Documento de Registro, en los respectivos sitios donde aparecen, la fuente o fuentes de la información procedente de terceros.

1.5. Aprobación del Documento de Registro por la autoridad competente

Se deja constancia de que:

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

El presente Documento de Registro tiene carácter de Universal y podrá utilizarse para los fines de una oferta pública de valores o de admisión de valores a cotización en un mercado regulado, completado en su caso con las modificaciones oportunas, y sendas notas sobre valores y de síntesis aprobadas de conformidad con el Reglamento (UE) 2017/1129.

2. AUDITORES LEGALES

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

Las cuentas anuales de la Sociedad correspondientes al ejercicio anual terminado el 31 de diciembre de 2017 han sido auditadas por GRANT THORNTON, S.L.P. con domicilio social en Avenida Diagonal 615, 08028 Barcelona, con Código de Identificación Fiscal B-08914830 e inscrito en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO231.

Por su parte, las cuentas anuales de la Sociedad correspondientes a los ejercicios anuales terminados el 31 de diciembre de 2018 y 2019, así como la información financiera intermedia a 30 de junio de 2020, han sido auditadas por DELOITTE, S.L., con domicilio social en Madrid, Plaza Pablo Ruiz Picasso 1, 28020, Torre Picasso, con Código de Identificación Fiscal B-79104469 e inscrita en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO692.

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

Ni GRANT THORNTON, S.L.P. ni DELOITTE, S.L. han renunciado ni han sido apartados de sus respectivas funciones durante el período cubierto por la información financiera histórica a la que hace referencia el presente Documento de Registro.

3. FACTORES DE RIESGO

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

4. INFORMACIÓN SOBRE EL EMISOR

4.1. Nombre legal y comercial del emisor

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

4.2. Lugar y número de registro del emisor e identificador de entidad jurídica (LEI)

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

4.3. Fecha de constitución y periodo de actividad del emisor, si no es indefinido

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

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

4.4. Domicilio y forma jurídica del emisor, legislación conforme a la que opera, país de constitución, número de teléfono y sitio web del emisor.

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

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

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

E-mail: accionistas@oryzon.com

La página web corporativa de la Sociedad es: www.oryzon.com*

Se advierte que la información incluida en la página web corporativa de la Sociedad (www.oryzon.com*) no forma parte del presente Documento de Registro, a menos que la misma se haya incorporado por referencia.

5. DESCRIPCIÓN EMPRESARIAL

5.1. Actividades principales

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

Para una mejor comprensión de este punto, se recuerda que el presente Documento de Registro incorpora como anexo un glosario con definiciones.

El sector biofarmacéutico y su cadena de valor

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

El desarrollo de fármacos es un proceso muy regulado por las agencias nacionales e internacionales. Es un proceso de investigación dilatado en el tiempo y requiere de unas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La epigenética

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

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

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

Desde hace unos años se ha estado explorando el potencial de las moléculas que interfieren con los procesos de acetilación y deacetilación. Los inhibidores de las enzimas HDAC son, por tanto, un exponente de la epigenética de "primera generación". La dificultad de desarrollar moléculas suficientemente selectivas ha sido un obstáculo para la progresión de dichas moléculas. No es el caso de la epigenética de "segunda generación", donde ha sido posible desarrollar moléculas muy selectivas contra KDMs, histona metiltransferasas o diversas moléculas "lectoras", como los inhibidores de Bromodominio-Extraterminal.

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

La Sociedad tiene actualmente un programa de inhibidores de LSD1, que ha dado lugar a dos compuestos en fase clínica, iadademstat y vafidemstat.

En el campo de las enfermedades oncológicas la Sociedad está desarrollando el fármaco IADADEMSTAT (ORY-1001), para el tratamiento de tumores sólidos como el SCLC, así como para la leucemia mieloide. ORYZON recuperó en enero de 2018 los derechos de desarrollo y comercialización de este fármaco, derechos que habían sido licenciados a Roche en abril de

2014 y que dicha compañía decidió discontinuar por razones internas de repriorización de su *pipeline*. ORYZON está continuando el desarrollo clínico de esta molécula, que está actualmente en sendos estudios clínicos de Fase IIa en SCLC y en LMA.

VAFIDEMSTAT (ORY-2001) está dirigido al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso. La Sociedad ha llevado a cabo sendos estudios clínicos de Fase IIa en agresividad en pacientes con diferentes enfermedades psiquiátricas y en pacientes agitados/agresivos con Alzheimer moderado o severo, con resultados clínicos reportados positivos en ambos, y está realizando en la actualidad sendos estudios clínicos de Fase IIa en pacientes con esclerosis múltiple y en pacientes con Alzheimer.

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

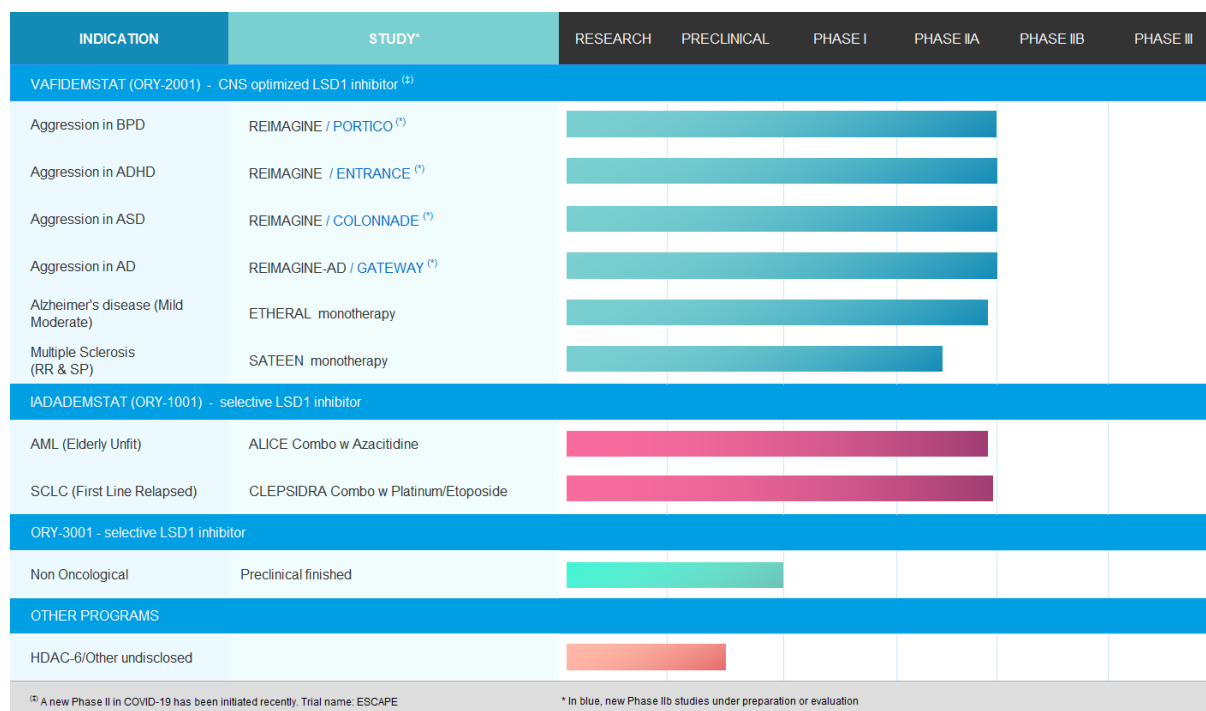
La Sociedad tiene además en fase temprana de desarrollo otros programas contra otras dianas epigenéticas.

Pipeline u oportunidades de negocio de ORYZON

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

ORYZON ha desarrollado una plataforma para crear fármacos inhibidores de varias clases de enzimas epigenéticas como Histona demetilinasas (KDMs), y Histona deacetilasas (HDACs). Esta plataforma se beneficia del largo historial de la Sociedad en identificación de biomarcadores genómicos. Este hecho, junto con la librería de compuestos de ORYZON y su conocimiento biológico en el espacio de la epigenética, ha llevado a la Sociedad a poseer una de las carteras de patentes más extensa en esta área. Hasta ahora la Sociedad ha priorizado un pequeño conjunto de dianas KDMs, incluyendo LSD1 (también conocida como KDM1A), con inhibidores como los ya descritos e inhibidores de segunda generación, así como contra HDAC-6 como objetivos primarios para terapias innovadoras personalizadas, en función de su implicación en la enfermedad y el potencial de desarrollabilidad farmacológica.

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



IADADEMSTAT (ORY-1001) y la LMA

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

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

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

Si estas evidencias obtenidas en animales de experimentación se confirman en pacientes humanos, la inhibición de LSD1 impediría la función de las células madre leucémicas y, por

tanto, se extinguiría el propio tumor (o células cancerosas) al diferenciarse las células tumorales y también su posible recaída al desaparecer las células madre cancerosas.

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

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

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

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

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

En total doce (12) pacientes de los cuarenta y un (41) participantes en el estudio mostraron signos de actividad antileucémica, incluyendo una respuesta que cumplía con los criterios del grupo de trabajo internacional para el diagnóstico, la estandarización de los criterios de respuesta, los resultados del tratamiento y las normas de información para ensayos

terapéuticos en la LMA al tratarse de una remisión completa con maduración sanguínea incompleta (CRi).

Con fecha de 19 de julio de 2017, Hoffmann-La Roche notificó a Oryzon Genomics S.A. que debido a una repriorización estratégica de su portfollio, decidió discontinuar el desarrollo clínico del fármaco experimental IADADEMSTAT (ORY-1001). Roche finalizó de forma ordenada las actividades iniciales en curso en el ensayo de escalado de dosis de Fase I que tenía en marcha en pacientes de cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC).

Como consecuencia de esta decisión de Roche, los derechos de desarrollo y comercialización licenciados a Roche fueron recuperados por Oryzon en el mes de enero de 2018. De acuerdo con las disposiciones del acuerdo de licencia, la recuperación de los derechos de licencia de IADADEMSTAT (ORY-1001) se realizó sin coste alguno para Oryzon ni devolución de los importes recibidos en virtud de este contrato. A 31 de diciembre de 2017 el activo intangible vinculado a este contrato de licencia se encontraba amortizado en su totalidad.

La Sociedad al recuperar los derechos de desarrollo y comercialización, recuperó el IADADEMSTAT (ORY-1001) en un estado más avanzado de desarrollo. La Sociedad ha continuado activamente con el desarrollo clínico de la molécula en ambas indicaciones LMA y SCLC.

Así, la Sociedad inició durante el año 2018 sendos ensayos clínicos de Fase IIa con IADADEMSTAT (ORY-1001), uno de ellos en leucemia mieloide aguda (ensayo ALICE) y otro en SCLC (ensayo CLEPSIDRA).

Tras haber obtenido la aprobación de las autoridades regulatorias (AEMPS), la Sociedad está llevando a cabo un ensayo de Fase IIa denominado ALICE de IADADEMSTAT (ORY-1001) en combinación con azacitidina en pacientes de LMA ancianos no elegibles para la quimioterapia convencional.

A principios de junio de 2019, la Sociedad presentó en el marco del 24º Congreso de la Asociación Europea de Hematología, EHA-2019, que se celebró en Ámsterdam, resultados preliminares de la Parte I del estudio ALICE, la cual se ha dado por finalizada. La combinación de IADADEMSTAT (ORY-1001) con azacitidina mostró un buen perfil de seguridad en los primeros 6 pacientes y se comprobó que a la dosis inicial planificada se producía una saturación de la diana farmacéutica. Las primeras respuestas de eficacia clínica fueron notables, con un 80% de Respuestas Objetivas en los 5 pacientes que fueron evaluables. De éstas, un 75% eran remisiones completas con recuperación hematológica incompleta (CRi) y un 25% remisiones parciales (PR): 3/5 CRi y 1/5 PR. Interesantemente, las respuestas clínicas observadas además aparecían con rapidez, con una mediana de tiempo de 1,5 meses. Resultados igualmente positivos se publicaron unos meses más tarde en la conferencia ASH2019 en Orlando, Florida EE.UU. En este congreso, con 12 pacientes incluidos, se reportó un 75% de Respuestas Objetivas en los 8 pacientes que eran evaluables hasta aquel momento. De éstas, un 75% eran remisiones completas con recuperación hematológica incompleta (CRi) y un 25% remisiones parciales (PR): 5/8 CRi y 1/5 PR. Las respuestas clínicas observadas seguían apareciendo con rapidez, con una mediana de tiempo de 32 días. Siguiendo en la misma línea de consolidación con más pacientes (18 pacientes ya enrolados) y más tiempo de observación clínica, en el 25º Congreso de la Asociación Europea de Hematología, EHA-2020, que se ha celebrado virtualmente del 12 al 14 de junio de 2020, la compañía ha reportado un 77% de Respuestas Objetivas en los 13 pacientes que han sido evaluables. De éstas, un 60%

eran remisiones completas con recuperación hematológica incompleta (CRi) y un 40% remisiones parciales (PR): 6/10 CRi y 4/10 PR. Las respuestas clínicas observadas siguen apareciendo con rapidez, con una mediana de tiempo de 37 días. La respuesta más larga en remisión es hasta la fecha 500 días y continúa.

IADADEMSTAT (ORY-1001) y SCLC

Científicos de GSK y otros pusieron de manifiesto el potencial de la inhibición de LSD1 como aproximación terapéutica para el tratamiento de un tipo de cáncer de pulmón conocido como SCLC. Durante la fase de la licencia sobre IADADEMSTAT (ORY-1001) con Roche, ésta solicitó y obtuvo el permiso de las diferentes autoridades regulatorias implicadas para iniciar un ensayo clínico de evaluación de seguridad, tolerabilidad y de indicios de eficacia clínica de IADADEMSTAT (ORY-1001) en pacientes de cáncer con SCLC. Los detalles de este estudio, que tiene como título *A Dose Finding and Expansion Study of RO7051790 Administered Orally in Participants With Relapsed, Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED SCLC)*, se encuentran disponibles en la página web (<https://clinicaltrials.gov/>*) del US National Institute of Health, bajo el nº identificador NCT02913443.

Durante el año 2018 la Sociedad trabajó intensamente para diseñar, con ayuda de expertos oncólogos de prestigio internacional, un estudio de Fase IIa en pacientes con SCLC en recaída en segunda línea, sensibles a quimioterapia, en combinación con el agente estándar. La Sociedad obtuvo la aprobación por las autoridades regulatorias (AEMPS) para realizar este ensayo de Fase IIa de IADADEMSTAT en combinación con platino/etopósido en pacientes en recaída de cáncer de pulmón de célula pequeña que son todavía elegibles para una segunda tanda de quimioterapia convencional con cisplatino, estudio denominado CLEPSIDRA.

Se inició el reclutamiento de este ensayo en el 4T de 2018. CLEPSIDRA contemplaba reclutar hasta un máximo 33 pacientes y es un ensayo abierto que se realiza en siete hospitales españoles en Barcelona, Madrid y Valencia. CLEPSIDRA incorpora como novedoso criterio de inclusión la presencia en el tumor de ciertos biomarcadores patentados por la Sociedad que se cree pueden ser indicadores de una mayor respuesta al fármaco. La Sociedad reportó datos positivos de eficacia preliminares del ensayo CLEPSIDRA en la conferencia ESMO 2019 en Barcelona. Los resultados de eficacia presentados correspondían a los primeros 8 pacientes del estudio evaluables para eficacia. La combinación de los tres fármacos, iadademstat más carboplatino-etopósido, presentó resultados prometedores de eficacia clínica, con un 75% de respuestas de mejoría clínica observadas (6 de 8 pacientes): 4 fueron remisiones parciales y 2 estabilizaciones de la enfermedad de larga duración. Una de las remisiones parciales es una respuesta de larga duración (+1 año). 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 recibe tratamiento con iadademstat en monoterapia y la reducción de las lesiones principales y secundarias continúa, con un 86.3% de reducción de tumor por criterios RECIST al final del ciclo 12 y con todas las lesiones secundarias reduciéndose progresivamente o desapareciendo. La toxicidad más prevalente en el tratamiento con la triple combinación iadademstat más carboplatino-etopósido son alteraciones hematológicas (descenso de plaquetas, neutrófilos y anemia); por el contrario, la combinación no presenta toxicidad neurológica, hepática o renal. Iadademstat en solitario no produce toxicidad hematológica ni de ningún otro tipo en los

** La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

pacientes estudiados hasta el momento y es capaz de producir disminución tumoral. Se ha logrado la información de seguridad necesaria con respecto a la toxicidad hematológica de la combinación. Con estos datos obtenidos la Sociedad ha dado por finalizado el reclutamiento del ensayo y tiene previsto presentar los correspondientes datos de eficacia y seguridad en la conferencia de la ESMO en el 2S2020.

IADADEMSTAT (ORY-1001) y otros cánceres

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

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

Cáncer de mama

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

Inmunooncología

El potencial de los inhibidores de LSD1 desarrollados por la Sociedad se ha puesto de manifiesto en uno de los primeros estudios que establece una conexión entre la epigenética, y concretamente LSD1, en inmunooncología realizado por la Harvard Medical School, el Dana Farber Cancer Institute y el Boston Children Hospital entre otros centros de prestigio empleando en el mismo moléculas desarrolladas por la Sociedad (*LSD1 Ablation Stimulates Anti-tumor Immunity and Enables Checkpoint Blockade*. Sheng et al 2018

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.052>*). La inmunooncología es un cambio de paradigma frente a las aproximaciones científicas que se han realizado hasta el momento en el campo del cáncer "enseñando y entrenando" el sistema inmune a luchar contra las células cancerosas. Esta conexión entre inmunooncología y LSD1 es relevante porque el estudio muestra que LSD1 es uno de los responsables del bloqueo defensivo que las células tumorales utilizan frente al ataque del sistema inmune y sugiere que la inhibición de LSD1 combinada con el tratamiento del anticuerpo PD-(L)1, un fármaco estrella de la inmunooncología que está cosechando resultados muy prometedores en varios tipos de tumores, es una combinación muy prometedora para usarse en diferentes tipos de cáncer. Los datos de esta investigación resultan de gran importancia para compañías como ORYZON, que es una de las pocas que poseen una molécula clínica inhibidora de LSD1 avanzada, IADADEMSTAT (ORY-1001), e indicada y lista por tanto para estudios clínicos combinados con inmunooncología.

Los inhibidores de LSD1 en otras enfermedades: uso en enfermedades del Sistema Nervioso (SN)

Los inhibidores de LSD1 y de otras enzimas epigenéticas pueden desempeñar también un papel en enfermedades no malignas como ciertas afecciones hematológicas, enfermedades inflamatorias y en infecciones virales. Además de éstas, en las enfermedades del Sistema Nervioso (neurodegenerativas y psiquiátricas) los inhibidores epigenéticos pueden desempeñar un papel muy importante. LSD1 es la histona demetilasa más abundante en el córtex frontal en humanos y juega un papel crucial en la maduración y desarrollo del SN durante el desarrollo y en el funcionamiento del SN adulto. LSD1 interviene en la regulación de la expresión (transcripción) de genes claves en el funcionamiento neuronal y que han sido asociados a una variedad de enfermedades del SN (genes de riesgo).

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

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

Recientemente, experimentos independientes llevados a cabo en la Columbia University de Nueva York (EEUU) por el equipo del Dr. JA 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 animal el comportamiento normal y la memoria-ejecutiva (working memory) (Mukai et al., 2019).

** La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

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

El Programa VAFIDEMSTAT (ORY-2001) de ORYZON para el tratamiento del Alzheimer

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

En los últimos años la Sociedad ha desarrollado una molécula mucho más avanzada y refinada (VAFIDEMSTAT (ORY-2001)) que ha sido capaz de demostrar unos resultados muy llamativos en los modelos de ratón con envejecimiento acelerado SAMP8. Estos ratones desarrollados originalmente en la Universidad de Kioto (Japón), envejecen a un ritmo mucho más rápido que sus congéneres normales y muestran una pérdida muy acelerada de memoria a partir del cuarto mes. Ratones SAMP8 tratados con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) por vía oral durante una (1) semana, un (1) mes, dos (2) meses o cuatro (4) meses mostraron una recuperación absoluta de sus capacidades de memoria hasta los niveles de sus congéneres normales. En experimentos de brazos cruzados se demuestra que el efecto beneficioso es duradero incluso un (1) mes después de la última administración del fármaco. Al provocar un retraso de uno (1) o tres (3) meses en el inicio, respecto a los otros grupos de animales tratados con el fármaco, los ratones siguen siendo capaces de restaurar de forma completa la memoria en los test realizados. Estos resultados son sugestivos de una capacidad de modificación de la enfermedad. Asimismo, se han observado resultados positivos de recuperación de la memoria con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en ratones modelo de la enfermedad del Corea de Huntington 6/1. Recientemente, otros autores han usado otros inhibidores de LSD1 para demostrar mejoras en memoria (Mukai et al, 2019 con IADDEMSTAT (ORY-1001) reportan mejoras en la memoria de trabajo en modelos de esquizofrenia; Takeda usando su inhibidor T-448 mejoraba la memoria en su ratón modelo defectivo para la función del receptor de NMDA).

Estos experimentos con el modelo de envejecimiento acelerado SAMP-8 fueron parcialmente sufragados (con una primera ayuda reembolsable de 300.000 dólares de EEUU concedida en 2010 y una segunda ayuda reembolsable de 270.000 dólares de EEUU concedida en 2015) por la Alzheimer's Drug Discovery Foundation (la "**ADDF**"), una de las organizaciones de pacientes (*charity*) más potente de EEUU en la lucha contra esta enfermedad, siendo estas dos (2) primeras ayudas para sufragar los experimentos relativos al modelo de desarrollo preclínico de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en ratones SAMP8. Posteriormente, en el año 2017 la ADDF concedió una tercera ayuda por importe de 300.000 dólares de EEUU para el desarrollo de biomarcadores de utilidad clínica para la monitorización y seguimiento del tratamiento con el fármaco VAFIDEMSTAT (ORY-2001). Finalmente, al iniciar VAFIDEMSTAT (ORY-2001) su desarrollo clínico en EE. UU. en el año 2019 la ADDF ha procedido a otorgar una nueva financiación mediante un préstamo convertible de 1,5 millones de dólares de EEUU para ayudar en la ejecución del Ensayo Clínico de Fase IIa ETHERAL en EEUU tras haber obtenido la correspondiente autorización de la FDA. Los derechos de conversión de dicho préstamo han sido ejercidos por la ADDF.

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

A la fecha de registro del presente documento, la ADDF ha ejercido la totalidad de los derechos de opción de compra sobre acciones que tenía reconocidos en virtud de las ayudas reembolsables. En consecuencia, la ADDF se ha incorporado al accionariado de la Sociedad y mantiene una participación representativa del 0,69% del capital social.

La Sociedad también llevó a cabo experimentos preclínicos adicionales con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) para caracterizar su mecanismo de acción en otras indicaciones en enfermedades del sistema nervioso central que la Sociedad considera que pueden ser una opción relevante en el desarrollo clínico del fármaco. De entre ellas se pueden mencionar experimentos preclínicos que producen mejoras en el funcionamiento del córtex prefrontal y en la gestión y respuesta al estrés, reducción de la agresividad y la desconexión social e incremento de la sociabilidad de los animales.

Es importante destacar que estos resultados pueden tener una translación al tratamiento de alteraciones comportamentales presentes en pacientes con enfermedades diversas como la esquizofrenia, el TLP, TDHD, el síndrome autista, la depresión y otras. Estos datos llevaron a la Sociedad a ampliar el desarrollo clínico de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) más allá de las indicaciones de Alzheimer y esclerosis múltiple en las que la Sociedad estaba enfocada inicialmente, como se explica en mayor detalle más abajo.

El Programa VAFIDEMSTAT (ORY-2001) de ORYZON para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Los experimentos realizados en los ratones modelos de Alzheimer revelaron que, en el hipocampo de dichos animales, la región del cerebro donde se elabora la memoria, se produce un descenso de la expresión génica de una serie de genes implicados en la respuesta inflamatoria, entre ellos S100A9, una proteína proinflamatoria implicada en diversos procesos patológicos. El proceso de neuroinflamación ha sido vinculado de varias formas a la génesis y progresión del Alzheimer, de hecho, S100A9 es una de las diez (10) proteínas más sobreexpresadas en la corteza cerebral en el desarrollo de la EA, pero también ha sido ampliamente descrito en otras enfermedades.

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

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

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

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

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

En este sentido, ORYZON ha reforzado su capacidad de análisis en la valoración de esta enfermedad con la colaboración de los investigadores Dr. Xavier Montalbán y Dr. Carlos Noos, expertos de referencia internacional en el campo de la esclerosis múltiple y miembros del Centro de referencia Internacional CEMCAT.

El programa VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en Fase II clínica

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

En abril de 2016 la Sociedad anunció el inicio del ensayo clínico en Fase I con VAFIDEMSTAT (ORY-2001). La inclusión del primer sujeto iniciaba así el desarrollo clínico de la molécula. En julio de 2016 la Sociedad anunciaba el éxito de la primera parte de la Fase I en la que se demostraba, en las condiciones diseñadas del ensayo, la seguridad y tolerabilidad del fármaco y se caracterizaba por vez primera la farmacocinética y farmacodinamia de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en humanos. También se demostró que VAFIDEMSTAT (ORY-2001) es

un fármaco oral que cruza la barrera hematoencefálica llegando al cerebro con altas dosis terapéuticas.

Este resultado positivo del estudio condujo a VAFIDEMSTAT (ORY-2001) a la Fase II del programa de desarrollo clínico en el año 2017.

En la actualidad, la Sociedad está realizando dos estudios clínicos de Fase IIa con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en Sistema Nervioso: en Esclerosis Múltiple y Enfermedad de Alzheimer, ambos con reclutamiento finalizado. Asimismo, ha finalizado ya el ensayo de Fase IIa en agitación-agresión en pacientes de enfermedades psiquiátricas (REIMAGINE), con resultados de eficacia positivos reportados, y está finalizando el ensayo de Fase IIa en agitación-agresión en pacientes de Alzheimer (REIMAGINE-AD), con resultados positivos de eficacia ya reportados. También ha iniciado por el procedimiento de emergencia un estudio de Fase II en Covid-19 y está en los preparativos finales de iniciar un Fase IIB en agitación-agresión en Trastorno Límite de la Personalidad.

Estudio de Fase IIa en Esclerosis Múltiple. La Sociedad recibió el 31 de octubre de 2017 la aprobación de la AEMPS para llevar a cabo un ensayo clínico de Fase IIa con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en pacientes de esclerosis múltiple (EM). El estudio, llamado SATEEN (Seguridad, Tolerabilidad y Eficacia de un enfoque Epigenético para el tratamiento de la esclerosis múltiple) se lleva a cabo en ocho (8) hospitales españoles y está diseñado como un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, de tres (3) brazos, de treinta y seis (36) semanas, paralelo para evaluar la seguridad y tolerabilidad de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en pacientes con EMRR y esclerosis múltiple secundaria progresiva. En enero de 2018, la Sociedad anunció el reclutamiento del primer paciente en este ensayo. A la fecha de registro del presente documento, el reclutamiento de este estudio clínico ha finalizado y todos los pacientes han sido tratados durante varios meses sin que por el momento se hayan detectado problemas de seguridad.

Estudio de Fase IIa en Enfermedad de Alzheimer. En abril de 2018, la Sociedad anunció la aprobación de un ensayo clínico por la AEMPS para llevar a cabo un ensayo de Fase IIa con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en pacientes con Alzheimer. ETHERAL (por sus siglas en inglés "Epigenetic THERapy in Alzheimer's Disease") se está realizando en 17 Hospitales europeos de España, Francia y el 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 (ORY-2001) en pacientes con Alzheimer en estadio leve y moderado. El estudio incorpora 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 miden también los niveles de diversos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR). El reclutamiento de pacientes en el brazo Europeo del ensayo ETHERAL ya se ha completado, con más de 100 pacientes de Alzheimer.

La Sociedad ha recibido también la aprobación (IND) de la Agencia Regulatoria del Medicamento norteamericana (FDA) para realizar en EE. UU. el brazo americano del ensayo ETHERAL, y ha incluido ya todos los pacientes previstos en EE. UU.

Con relación a ETHERAL, el pasado 15 de julio de 2019, en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC-2019), que se celebró en Los Ángeles, EE.UU., la Sociedad presentó datos positivos de seguridad de los primeros 104 pacientes incluidos en ETHERAL, que sugieren que el fármaco es seguro y bien tolerado en pacientes con Alzheimer. Con un 87.5%

(91/104) pacientes con al menos un mes de tratamiento completado, las plaquetas, los neutrófilos y otros parámetros hematológicos no mostraban variaciones clínicamente relevantes, en línea con los datos de seguridad observados en otros estudios clínicos de VAFIDEMSTAT. Además, tampoco se detectaron efectos relevantes de seguridad en los 36 pacientes que llevaban ya 6 meses en el ensayo.

La Sociedad presentó en abril de 2020, en la conferencia AAT-AD/PD 2020, datos preliminares de la cohorte europea tras 6 meses de tratamiento a través de una comunicación oral pregrabada en una sesión virtual el 5 de abril. Se informó de los ciento diecisiete pacientes reclutados en la cohorte del estudio europeo, de los que 96 finalizaron los primeros 6 meses de tratamiento. Los abandonos se distribuyeron aleatoriamente entre los tres brazos del estudio y representaron el 15,5% en el grupo placebo, el 18,4% en la dosis baja y el 14,7% en la dosis alta de VAFIDEMSTAT. VAFIDEMSTAT fue seguro y bien tolerado. Un total de 7 pacientes presentaron TEAEs (efectos adversos tras iniciar el tratamiento) graves: 4 en el grupo placebo (que representa el 8,89% de los sujetos en el grupo placebo), 2 en la dosis baja de vafidemstat (5,26%) y 1 en la dosis alta de vafidemstat (2,94%). Se detectó una reducción significativa entre grupos ($p = 0,007$) de los niveles en LCR de YKL40, un biomarcador inflamatorio. En este mismo subanálisis ANOVA, también se observó una reducción significativa de neurogranina, un biomarcador de pérdida sináptica, en el brazo de dosis baja de VAFIDEMSTAT en comparación con placebo en la población con EA moderada ($p < 0.05$). Finalmente, también se observó una reducción significativa de la cadena ligera de neurofilamentos, un biomarcador predictor de progresión de EA, en el grupo de EA leve tratado con dosis alta de VAFIDEMSTAT. No se observaron cambios en LCR en S100A9, ni en los marcadores Abeta, Tau total y P-Tau. Los análisis preliminares de eficacia en la escala ADAS-Cog, una de las medidas de cognición más comúnmente utilizadas en ensayos clínicos en EA, reflejan que el brazo de placebo experimentó una inesperada ligera mejoría, lo que requerirá un análisis adicional, pero sin embargo no hubo diferencias significativas entre los tres grupos experimentales.

Estudios de Fase IIa en Trastornos de la conducta y agresividad. Las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas comparten en muchos casos manifestaciones o alteraciones patológicas comunes como la agresividad, la apatía, la desconexión social o la depresión. VAFIDEMSTAT (ORY-2001) 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 (ORY-2001) 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 interacción social de los animales modelo a niveles normales.

Con estos datos, ORYZON ha realizado un primer ensayo "cesta" de Fase IIa en agresión en pacientes de indicaciones psiquiátricas (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 tratan los pacientes durante dos meses con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) más un mes de observación. En este ensayo se midió la agresión y el comportamiento por las escalas de NPI y CGI, y además se evaluó a los pacientes con escalas propias de cada indicación. El ensayo fue aprobado por las autoridades regulatorias (AEMPS) y se inició el reclutamiento en el 4T de 2018. En octubre de 2019, la Sociedad presentó datos agregados positivos de eficacia humana de VAFIDEMSTAT del

estudio REIMAGINE en el marco del congreso del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología, CINP 2019, que se celebró en Atenas, Grecia. Esta fue la primera presentación de los datos agregados de las tres cohortes diferentes de pacientes psiquiátricos de REIMAGINE: TDAH, TEA y TLP, tras haber presentado previamente durante 2019 datos individuales de cada una de estas cohortes en otros congresos internacionales. REIMAGINE ha reclutado en total 30 pacientes entre las tres cohortes. Las observaciones obtenidas tras dos meses de tratamiento con VAFIDEMSTAT incluyeron:

- Se observó una reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por la subescala de Agitación/Agresión de 4 ítems del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) tanto en los datos agregados para todos los sujetos (con una $p < 0,0001$), como en cada una de las tres cohortes individuales.
- Se observó una reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por las escalas de Impresión Clínica Global de Gravedad de la enfermedad (CGI-S) y de Mejoría Global (CGI-I), tanto en los datos agregados para todos los sujetos (con una $p < 0,0001$ para ambos) como en cada una de las tres cohortes individuales.
- Se observó una mejora global estadísticamente significativa en la escala global del NPI tanto en las cohortes agregadas ($p < 0,0001$) como en cada una de las tres cohortes individuales.
- Se observó una reducción estadísticamente significativa de la ideación suicida en la cohorte de TLP (según la escala C-SSRS) ($p = 0,0033$). Hay que señalar que la eficacia en el C-SSRS no se examinó para las cohortes de TDAH y TEA dado que ésta no es una característica central de estos trastornos.
- VAFIDEMSTAT resultó seguro y bien tolerado sin eventos adversos significativos en las tres cohortes.

La Sociedad ha presentado los datos finales de REIMAGINE en el Congreso Europeo de Psiquiatría, EPA 2020, celebrado del 4 al 7 de Julio de 2020, y confirman los datos preliminares presentados previamente.

REIMAGINE-AD es otro estudio de Fase IIa para evaluar el efecto de VAFIDEMSTAT en la agitación-agresión en pacientes con EA moderada y severa. La compañía ha presentado en el mismo congreso AAT-AD/PD 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". Los principales hallazgos reportados en este póster electrónico han sido los siguientes. 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) ($p < 0,05$).

- Reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por la escala del Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (CMAI) ($p < 0,05$).
- Reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por 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) ($p < 0,05$).

OTROS Estudios de Fase II en Covid-19. Dada la evolución epidemiológica por un brote infeccioso por coronavirus denominado SARS-CoV-2 (COVID-19) durante los meses de enero y febrero, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia internacional. Para colaborar en la lucha mundial contra la pandemia 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. El ensayo fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) a través de un procedimiento acelerado.

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

5.1.2. Indicación de todo nuevo producto y/o servicio significativo que se hayan introducido y, en la medida en que se haya divulgado públicamente su desarrollo, fase en que este se encuentra

Como se ha indicado en los puntos anteriores, la molécula VAFIDEMSTAT (ORY-2001) para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso ha tenido un desarrollo intenso. La caracterización farmacológica y los datos preclínicos han sido objeto de múltiples presentaciones a congresos internacionales que han sido recogidos por las notas de prensa que pueden ser consultadas en la página web corporativa de la Sociedad (www.oryzon.com[†]), y se hallan recopilados también en un artículo científico publicado recientemente por la Sociedad en la revista de investigación internacional PLOS ONE y que se puede consultar: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233468>. VAFIDEMSTAT (ORY-2001) se encuentra en Fase IIa en su desarrollo clínico.

De la misma manera, tras la recuperación de los derechos de IADDEMSTAT (ORY-1001), la Sociedad trabajó intensamente durante 2018 en ultimar e iniciar sendos ensayos clínicos de Fase IIa con IADDEMSTAT (ORY-1001) en LMA y en SCLC, que se hallan en marcha actualmente.

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

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

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

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

5.2. Mercados principales. Descripción de los mercados principales en que el emisor compete, con desglose de los ingresos totales por segmento operativo y mercado geográfico de cada ejercicio del período abarcado por la información financiera histórica

Los ingresos totales de la Sociedad se obtienen en el mercado europeo y se encuentran descritos en punto 18.1 de este Documento de Registro. Puesto que los productos de la Sociedad están dirigidos a un mercado global, el correspondiente acuerdo de licencia incluirá las provisiones necesarias para asegurar la comercialización futura en todos los mercados relevantes.

5.3. Acontecimientos importantes en el desarrollo de la actividad empresarial del emisor

Inicialmente, la Sociedad nació como una compañía basada en una plataforma genómica con la misión de identificar biomarcadores genéticos y proteicos que tuvieran utilidad agrícola, industrial o médica. No obstante, a finales de 2008 se planteó el objetivo de convertir a la Sociedad en una compañía biotecnológica orientada al desarrollo de productos propios, reduciendo de forma significativa la prestación de servicios a terceros, hasta que, paulatinamente, ORYZON, a raíz de la interacción con la comunidad inversora y el diálogo con otras empresas farmacéuticas y de la necesidad de optimizar sus recursos financieros y humanos, decidió enfocar todos sus esfuerzos en devenir un líder internacional reconocido en el desarrollo de nuevos fármacos epigenéticos (en el ámbito de moléculas pequeñas), que es el núcleo de la actividad de ORYZON en la actualidad.

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

- (i) El campo de las enfermedades oncológicas y, de forma particular, en torno al fármaco IADADEMSTAT (ORY-1001), especialmente en el ámbito de tumores sólidos como el SCLC, y la leucemia mieloide. ORYZON, tras recuperar en enero de 2018 los derechos de desarrollo y comercialización de este fármaco, derechos que fueron licenciados a Roche en abril de 2014 y que decidió discontinuar por razones internas de repriorización de su *pipeline*, y convencido del potencial terapéutico de esta molécula en el campo del cáncer, ha continuado el desarrollo clínico de IADADEMSTAT (ORY-1001) y está llevando a cabo sendos ensayos clínicos de Fase IIa en LMA (ALICE) y en SCLC (CLEPSIDRA):

- ALICE (*An AML trial with LSD1i in Combination with azacitine in the Elderly*): es un estudio piloto de Fase IIa para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la búsqueda

de dosis y la eficacia de IADADEMSTAT (ORY-1001) en combinación con azacitidina en terapia de primera línea en pacientes mayores con LMA no elegibles para quimioterapia intensiva.

- En SCLC la Sociedad está llevando a cabo CLEPSIDRA (*A Combination trial of LSD1 and Etop-Platinum in relapsed Small Cell Lung Id CanceR pAtients*), un estudio piloto de Fase IIa para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la búsqueda de dosis y la eficacia de IADADEMSTAT (ORY-1001) en combinación con platino-etopósido y donde se usa biomarcadores identificados por Oryzon para seleccionar los pacientes a incluir.

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

A principios de junio de 2019, la Sociedad presentó en el marco del 24º Congreso de la Asociación Europea de Hematología, EHA-2019, que se celebró en Ámsterdam, resultados preliminares de la Parte I del estudio ALICE, la cual se ha dado por finalizada. La combinación de IADADEMSTAT (ORY-1001) con azacitidina mostró un buen perfil de seguridad en los primeros 6 pacientes y se comprobó que a la dosis inicial planificada se producía una saturación de la diana farmacéutica. Las primeras respuestas de eficacia clínica fueron notables, con un 80% de Respuestas Objetivas en los 5 pacientes que fueron evaluables. De éstas, un 75% eran remisiones completas con recuperación hematológica incompleta (CRi) y un 25% remisiones parciales (PR): 3/5 CRi y 1/5 PR. Interesantemente, las respuestas clínicas observadas además aparecían con rapidez, con una mediana de tiempo de 1,5 meses. Resultados igualmente positivos se publicaron unos meses más tarde en la conferencia ASH2019 en Orlando, Florida EE.UU. En este congreso, con 12 pacientes incluidos, se reportó un 75% de Respuestas Objetivas en los 8 pacientes que eran evaluables hasta aquel momento. De éstas, un 75% eran remisiones completas con recuperación hematológica incompleta (CRi) y un 25% remisiones parciales (PR): 5/8 CRi y 1/5 PR. Las respuestas clínicas observadas seguían apareciendo con rapidez, con una mediana de tiempo de 32 días. Siguiendo en la misma línea de consolidación con más pacientes (18 pacientes ya enrolados) y más tiempo de observación clínica, en el 25º Congreso de la Asociación Europea de Hematología, EHA-2020, que se ha celebrado virtualmente del 12 al 14 de junio, la compañía ha reportado un 77% de Respuestas Objetivas en los 13 pacientes que han sido evaluables. De éstas, un 60% eran remisiones completas con recuperación hematológica incompleta (CRi) y un 40% remisiones parciales (PR): 6/10 CRi y 4/10 PR. Las respuestas clínicas observadas siguen apareciendo con rapidez, con una mediana de tiempo de 37 días. La respuesta más larga en remisión es hasta la fecha 500 días y continúa.

De la misma forma se está realizando un ensayo de Fase IIa de IADADEMSTAT (ORY-1001) denominado CLEPSIDRA en pacientes de cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC) en recaída que son todavía elegibles para una segunda tanda de quimioterapia

** La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

convencional con platino/etopósido. Se inició el reclutamiento de este ensayo en el 4T de 2018. CLEPSIDRA contemplaba reclutar hasta un máximo 33 pacientes y es un ensayo abierto que se realiza en siete hospitales españoles en Barcelona, Madrid y Valencia. CLEPSIDRA incorpora como novedoso criterio de inclusión la presencia en el tumor de ciertos biomarcadores patentados por la Sociedad que se cree pueden ser indicadores de una mayor respuesta al fármaco. La Sociedad reportó datos positivos de eficacia preliminares del ensayo CLEPSIDRA en la conferencia ESMO 2019 en Barcelona. Los resultados de eficacia presentados corresponden a los primeros 8 pacientes del estudio evaluables para eficacia. La combinación de los tres fármacos, iadademstat más carboplatino-etopósido, presentó resultados prometedores de eficacia clínica, con un 75% de respuestas de mejoría clínica observadas (6 de 8 pacientes): 4 fueron remisiones parciales y 2 estabilizaciones de la enfermedad de larga duración. Una de las remisiones parciales es una respuesta de larga duración (+1 año). 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 recibe tratamiento con iadademstat en monoterapia y la reducción de las lesiones principales y secundarias continúa, con un 86.3% de reducción de tumor por criterios RECIST al final del ciclo 12 y con todas las lesiones secundarias reduciéndose progresivamente o desapareciendo. La toxicidad más prevalente en el tratamiento con la triple combinación IADADEMSTAT más carboplatino-etopósido son alteraciones hematológicas (descenso de plaquetas, neutrófilos y anemia); por el contrario, la combinación no presenta toxicidad neurológica, hepática o renal. Iadademstat en solitario no produce toxicidad hematológica ni de ningún otro tipo en los pacientes estudiados hasta el momento y es capaz de producir disminución tumoral. Se ha logrado la información de seguridad necesaria con respecto a la toxicidad hematológica de la combinación. Con estos datos obtenidos la Sociedad ha dado por finalizado el reclutamiento del ensayo y tiene previsto presentar los correspondientes datos de eficacia y seguridad en la conferencia de la ESMO en el 2S2020

- (ii) El desarrollo de VAFIDEMSTAT (ORY-2001), un inhibidor de LSD1 optimizado para SNC, en desarrollo clínico para el tratamiento de la esclerosis múltiple, el Alzheimer y enfermedades psiquiátricas con comportamiento agresivo.

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

En la actualidad, la Sociedad está realizando dos estudios clínicos de Fase IIa con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en Sistema Nervioso: en Esclerosis Múltiple y Enfermedad de Alzheimer ambos con reclutamiento finalizado. Asimismo, ha finalizado ya el ensayo de Fase IIa en agitación-agresión en pacientes psiquiátricos (REIMAGINE), con resultados de eficacia positivos reportados, y está finalizando el ensayo de Fase IIa en agitación-agresión en pacientes de Alzheimer (REIMAGINE-AD), con resultados positivos de eficacia ya reportados. También ha iniciado por el procedimiento de emergencia un estudio de Fase II en Covid-19 y está en los preparativos finales de iniciar un Fase IIb en agitación-agresión en Trastorno Límite de la Personalidad.

Uno de estos estudios de Fase IIa en marcha es en pacientes con esclerosis múltiple. El estudio, denominado SATEEN, (SeguridAd, Tolerabilidad y Eficacia de un enfoque EpigeNético para el tratamiento de la esclerosis múltiple) se lleva a cabo en diferentes hospitales españoles, y 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 VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en pacientes con esclerosis múltiple del tipo recaída-remisión (EMRR) y esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). A la fecha de registro del presente documento, el reclutamiento de este estudio clínico ha finalizado, con 18 pacientes reclutados, de los cuales 6 son de la forma "progresiva-secundaria" de la enfermedad.

Además del estudio de Fase IIa en esclerosis múltiple, la Sociedad está llevando a cabo un ensayo de Fase IIa con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en pacientes con EA. ETHERAL (por sus siglas en inglés "Epigenetic THERapy in Alzheimer's Disease") se está realizando en la actualidad en 17 Hospitales europeos de España, Francia y el 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 (ORY-2001) en pacientes con Alzheimer en estadio leve y moderado. El estudio incorpora 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 miden también los niveles de diversos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR).

La Sociedad ha recibido también la aprobación (IND) de la Agencia Regulatoria del Medicamento norteamericana (FDA) para llevar a cabo en EEUU el brazo americano del ensayo ETHERAL y ha incluido ya todos los pacientes previstos en EE.UU.

En relación a ETHERAL, en julio de 2019, en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC-2019), que se celebró en Los Ángeles, EEUU, la Sociedad presentó datos positivos de seguridad de los primeros 104 pacientes incluidos en ETHERAL, que sugieren que el fármaco es seguro y bien tolerado en pacientes con Alzheimer. Con un 87.5% (91/104) pacientes con al menos un mes de tratamiento completado, las plaquetas, los neutrófilos y otros parámetros hematológicos no muestran variaciones clínicamente relevantes, en línea con los datos de seguridad observados en otros estudios clínicos de VAFIDEMSTAT. Además, tampoco se detectaron efectos relevantes de seguridad en los 36 pacientes que llevaban ya 6 meses en el ensayo.

La Sociedad ha presentado en abril de 2020 en la conferencia AAT-AD/PD 2020 datos preliminares de la cohorte europea tras 6 meses de tratamiento, a través de una comunicación oral pregrabada en una sesión virtual el 5 de abril de 2020. Se informó de los ciento diecisiete pacientes reclutados en la cohorte del estudio europeo, de los que 96 finalizaron los primeros 6 meses de tratamiento. Los abandonos se distribuyeron aleatoriamente entre los tres brazos del estudio y representaron el 15,5% en el grupo placebo, el 18,4% en la dosis baja y el 14,7% en la dosis alta de VAFIDEMSTAT. VAFIDEMSTAT fue seguro y bien tolerado. Un total de 7 pacientes presentaron TEAEs (efectos adversos tras iniciar el tratamiento) graves: 4 en el grupo placebo (que representa el 8,89% de los sujetos en el grupo placebo), 2 en la dosis baja de VAFIDEMSTAT (5,26%) y 1 en la dosis alta de VAFIDEMSTAT (2,94%). Se detectó una reducción significativa entre grupos ($p = 0,007$) de los niveles en LCR de YKL40, un biomarcador inflamatorio. En este mismo subanálisis ANOVA, también se observó una

reducción significativa de neurogranina, un biomarcador de pérdida sináptica, en el brazo de dosis baja de VAFIDEMSTAT en comparación con placebo en la población con EA moderada ($p < 0.05$). Finalmente, también se observó una reducción significativa de la cadena ligera de neurofilamentos, un biomarcador predictor de progresión de EA, en el grupo de EA leve tratado con dosis alta de VAFIDEMSTAT. No se observaron cambios en LCR en S100A9, ni en los marcadores Abeta, Tau total y P-Tau. Los análisis preliminares de eficacia en la escala ADAS-Cog, una de las medidas de cognición más comúnmente utilizadas en ensayos clínicos en EA, reflejan que el brazo de placebo experimentó una inesperada ligera mejoría, lo que requerirá un análisis adicional, pero sin embargo no hubo diferencias significativas entre los tres grupos experimentales.

Asimismo, la Sociedad ha finalizado REIMAGINE, un ensayo clínico "cesta" ("basket trial") de Fase IIa para medir los efectos de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) sobre la agresividad en pacientes de indicaciones psiquiátricas (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 con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) más un mes de observación. En el ensayo se midió la agresión y el comportamiento por las escalas de NPI y CGI, y además se evaluó a los pacientes con escalas propias de cada indicación. El ensayo fue aprobado por las autoridades regulatorias (AEMPS) y se inició el reclutamiento en el 4T de 2018. La Sociedad presentó durante el mes de abril de 2019 los primeros resultados positivos de eficacia de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) en humanos, en concreto resultados en pacientes con TLP y TDAH del ensayo REIMAGINE en el 27º Congreso Europeo de Psiquiatría (EPA 2019) y en el 7º Congreso Mundial de TDAH, respectivamente. En cuanto al objetivo primario del estudio, la evaluación de la seguridad, VAFIDEMSTAT (ORY-2001) resultó ser seguro y bien tolerado en los pacientes con TLP y TDAH. En los objetivos secundarios de eficacia, tras dos meses de tratamiento con VAFIDEMSTAT (ORY-2001) todas las medidas resultaron positivas, con significancia estadística en diversas escalas de agresividad como la CGI-S, CGI-I y la NPI- 4 A/A. También se obtuvieron mejoras en la escala más general NPI global, así como en las escalas específicas para TLP (BPDCL) y TDAH (ADHD-RS).

En octubre de 2019, la Sociedad presentó datos agregados positivos de eficacia humana de VAFIDEMSTAT del estudio REIMAGINE en el marco del congreso del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología, CINP 2019, que se celebró en Atenas, Grecia. Esta fue la primera presentación de los datos agregados de las tres cohortes diferentes de pacientes psiquiátricos de REIMAGINE: TDAH, TEA y TLP. REIMAGINE ha reclutado en total 30 pacientes entre las tres cohortes. Los resultados se presentaron mediante un póster, titulado "Vafidemstat: An epigenetic drug with emerging therapeutic potential, composite data from three psychiatric disorders from the REIMAGINE trial". Las observaciones obtenidas tras dos meses de tratamiento con VAFIDEMSTAT incluyen:

- Se observó una reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por la subescala de Agitación/Agresión de 4 ítems del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) tanto en los datos agregados para todos los sujetos (con una $p < 0,0001$), como en cada una de las tres cohortes individuales.
- Se observó una reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por las escalas de Impresión Clínica Global de Gravedad de la enfermedad (CGI-S) y de Mejoría Global (CGI-I), tanto en los datos agregados para todos los sujetos (con una $p < 0,0001$ para ambos) como en cada una de las tres cohortes individuales.

- Se observó una mejora global estadísticamente significativa en la escala global del NPI tanto en las cohortes agregadas ($p < 0,0001$) como en cada una de las tres cohortes individuales.
- Se observó una reducción estadísticamente significativa de la ideación suicida en la cohorte de TLP (según la escala C-SSRS) ($p = 0,0033$). Hay que señalar que la eficacia en el C-SSRS no se examinó para las cohortes de TDAH y TEA dado que ésta no es una característica central de estos trastornos.
- VAFIDEMSTAT resultó seguro y bien tolerado sin eventos adversos significativos en las tres cohortes.

REIMAGINE-AD es otro estudio de Fase IIa para evaluar el efecto de VAFIDEMSTAT en la agitación-agresión en pacientes con EA moderada y severa. La compañía ha presentado en el mismo congreso AAT-AD/PD 2020 datos de fin de estudio (pero aun 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". Los principales hallazgos reportados en este póster electrónico han sido los siguientes. 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) ($p < 0,05$).
- Reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por la escala del Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (CMAI) ($p < 0,05$).
- Reducción estadísticamente significativa de la agresión medida por 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 ha presentado los datos finales de REIMAGINE en el marco del Congreso Europeo de Psiquiatría, EPA 2020, celebrado del 4 al 7 de Julio de 2020, que confirman los datos preliminares presentados previamente.

Además de IADADEMSTAT y VAFIDEMSTAT, la Sociedad cuenta con otro inhibidor de la LSD1, el candidato preclínico ORY-3001, para enfermedades aún no desveladas. ORYZON presentó datos preclínicos de eficacia de ORY-3001 en anemia falciforme en el congreso de la Sociedad Americana de Hematología, celebrado en diciembre de 2017 en Atlanta (Georgia, EEUU). El Dr. Donald Lavelle de la Facultad de Medicina de la Universidad de Illinois (Chicago, EEUU), que lidera la colaboración con ORYZON, hizo una presentación oral titulada "La

administración oral del inhibidor de LSD1 OGS1335 aumenta la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme y en primates babuinos".

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

La anemia falciforme afectaba en 2014 aproximadamente a ciento cincuenta mil (150.000) personas en EEUU y no existe cura, sino tratamientos paliativos. La supervivencia mediana estimada en EEUU en 1994 era de cuarenta y dos (42) años para los hombres y cuarenta y ocho (48) años para las mujeres. El coste promedio para un paciente pediátrico es de unos 15.000 dólares de EEUU al año. Desde 1989 hasta 1993, se registraron en EEUU un promedio de 75.000 hospitalizaciones por esta enfermedad, con un coste aproximado de 475 millones de dólares de EEUU.

Igualmente, ORYZON centra sus esfuerzos en el desarrollo de sus programas más tempranos en otras dianas epigenéticas como HDAC6 (la sociedad ha reportado sus avances en la conferencia de la American Chemical Society de 2020 mediante un póster titulado "Discovery of a novel series of selective non-hydroxamic HDAC6 inhibitors"), así como en la internacionalización en EEUU con el objetivo de convertir a la Sociedad en un líder global en fármacos epigenéticos.

Por otro lado, dada la evolución epidemiológica por un brote infeccioso por coronavirus denominado SARS-CoV-2 (COVID-19) durante los meses de enero y febrero, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia internacional. Sus consecuencias en los hospitales y cadenas de suministro han producido desde el primer trimestre de 2020, y hasta la fecha del presente Documento de Registro, un impacto en las actividades de las compañías farmacéuticas y biotecnológicas en toda Europa, que la compañía ya informó en una Nota *ad hoc* publicada el 17 de abril. Aunque Oryzon no ha cancelado ni pospuesto el reclutamiento en ensayos clínicos en curso, las operaciones de los ensayos clínicos en curso se han adaptado siguiendo las instrucciones de las agencias reguladoras para proteger la salud de los pacientes, sus familias y profesionales de la salud, y preservar la integridad de los datos clínicos tanto como sea posible.

Para colaborar en la lucha mundial contra la pandemia 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. El ensayo fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) a través de un procedimiento acelerado. Este ensayo clínico se encuentra actualmente en fase de reclutamiento de

pacientes, y el ritmo de reclutamiento viene determinado por la intensidad de la pandemia con respecto a pacientes graves.

5.4. Estrategia y objetivos

Los objetivos de la Sociedad son desarrollar fármacos innovadores que respondan a las cruciales necesidades médicas, hoy no cubiertas, de pacientes de enfermedades muy graves como el cáncer o enfermedades del sistema nervioso. Estos desarrollos han de permitir posteriormente la aprobación de los fármacos por las diferentes agencias reguladoras del medicamento nacionales y producir finalmente beneficios médicos a los pacientes y económicos a los accionistas que, con sus aportaciones, sufragan los desarrollos clínicos.

Para lograr los objetivos la compañía emplea una estrategia multidimensional basada en:

- a) una internacionalización activa;
- b) la creación de un *branding* internacional en el campo de la epigenética;
- c) el desarrollo y mantenimiento de ventajas competitivas;
- d) una política de alianzas y licencias; y
- e) una presencia en el mercado financiero.

Internacionalización activa

La biotecnología enfocada al desarrollo de nuevos fármacos es un sector muy internacionalizado donde el modelo de negocio más habitual es un *business-to-business*, y el cliente final suele ser una gran corporación. Hay varios centenares de compañías de biotecnología cotizadas en el mundo y unas 100 compañías farmacéuticas de medio-gran tamaño. La necesidad de generar reconocimiento y factores de diferenciación es, por lo tanto, crítica. Oryzon cultiva su imagen (ver punto siguiente) y mantiene una continua presencia en certámenes y conferencias especializadas internacionales de forma permanente. La Sociedad hace públicas de forma periódica sus participaciones en las mismas mediante la emisión de notas de prensa que publica en su página web, difunden en listas de distribución y en medios periodísticos.

La creación de un branding internacional en el campo de la epigenética

Oryzon inició sus actividades de desarrollo de fármacos epigenéticos en los inicios de 2009 y, a día de hoy, ha construido un perfil diferenciado, siendo en estos momentos la única compañía epigenética con desarrollos clínicos en enfermedades del sistema nervioso de conformidad con los registros públicos de estudios clínicos de EEUU y de la Unión Europea (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>* y <https://clinicaltrials.gov/>*). Dentro del circuito de citas internacionales con inversores y con el resto de la industria y basándose la Sociedad en su marketing estratégico, Oryzon participa con especial énfasis como conferenciante invitado en los congresos especializados en epigenética en Estados Unidos y en Europa, conjuntamente con el resto de las empresas referentes del sector, como son Epizyme, Constellation, GSK, Novartis y Pfizer, entre otros.

**La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

El desarrollo y mantenimiento de ventajas competitivas

Oryzon ha construido un posicionamiento diferenciado en el campo de las demetilasas de histonas y ha sido la primera compañía en el mundo en realizar un ensayo clínico en este tipo de dianas farmacéuticas, como puede contrastarse en las bases de datos públicas relativas a ensayos clínicos de EEUU y de la Unión Europea <https://www.clinicaltrialsregister.eu>* y <https://clinicaltrials.gov/>*. Oryzon dispone de una amplia cartera de patentes y de dos compuestos en desarrollo clínico en Fase II en el campo de la oncología y enfermedades del Sistema Nervioso, respectivamente. El enfoque en la diana LSD1 ha permitido a Oryzon crear sinergias y economías de escala en los ensayos clínicos que viene desarrollando en las diferentes indicaciones.

Política de alianzas y licencias

La estrategia de la Sociedad –en el pasado, y en el presente–, se centra en conseguir acuerdos estratégicos con los líderes mundiales en el campo de la oncología y de las enfermedades del sistema nervioso con los siguientes objetivos:

- posicionarse industrialmente como un actor de primer nivel internacional;
- disminuir la necesidad financiera de los desarrollos y, deseablemente, llegar a la sostenibilidad financiera por ingresos; y
- otorgar a las moléculas propiedad de Oryzon las máximas posibilidades de llegar al mercado. En la actualidad la compañía mantiene conversaciones (no-confidenciales y confidenciales protegidas por acuerdos de confidencialidad) con diversas compañías farmacéuticas grandes y medianas que han realizado manifestaciones con diversos grados de interés respecto a los dos programas que la compañía tiene en este momento en Fase II.

Presencia en el mercado financiero

ORYZON, acorde a la práctica de mercado habituales del sector biotecnológico, podría realizar en un futuro ampliaciones de capital adicionales para hacer frente a las necesidades de su plan de negocio. La Sociedad mantiene estratégicamente un contacto continuo con los actores del mercado, bancos de inversión, analistas, fondos de inversión especializados en el sector o generalistas que aun no siendo especializados tienen presencia probada y exposición en este sector. Para ello, la Sociedad presenta de forma periódica los avances científicos y clínicos en conferencias de bancos de inversión y en jornadas internacionales ante inversores dentro de un circuito anual programado de *non-deal roadshows*. El último objetivo perseguido por la Sociedad se centra en transmitir a la comunidad financiera internacional, el mayor grado de conocimiento de la Sociedad, de sus propuestas y de sus avances científicos.

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

5.5.1. Contratos relevantes con CROs

El desarrollo preclínico se realiza con diversas CROs que mantienen estándares de calidad adecuados (bien de buenas prácticas de laboratorio, GLPs por sus siglas en inglés, o bien de fabricación, GMPs por sus siglas en inglés) y que, en los procesos críticos (como el caso de los estudios de toxicidad regulatoria), se encuentran auditadas por las autoridades regulatorias competentes.

La situación de diversificación de ORYZON respecto a sus proveedores se considera adecuada y no presenta una concentración que ponga en peligro el aprovisionamiento de material clave para la realización de su actividad y avance de sus actividades de I+D a nivel global.

Los ensayos clínicos se sustentan en *clinical research organizations*, quienes realizan la implementación, el seguimiento y el control operacional y de calidad del ensayo clínico, y son únicas para cada ensayo clínico, con un cierto grado de concentración que en parte se encuentra mitigado a nivel global al mantener Oryzon contratadas cinco CROs con respecto a nueve ensayos clínicos, y la subcontratación directa de actividades, como por ejemplo analíticas y estudios de imagen

5.5.2. Contrato de licencia del fármaco IADADEMSTAT (ORY-1001)

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

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

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

Adicionalmente, el Acuerdo con Roche también incluía un Programa para el periodo comprendido entre los meses de abril de 2014 y marzo de 2016, con posibilidad de ser prorrogado en función de las necesidades requeridas. Dicho Programa tuvo como objetivo alcanzar un mayor entendimiento del potencial de los inhibidores de LSD1 en oncología y hematología. El correspondiente contrato de servicios, que se incluía en el Acuerdo con Roche, fue renovado por un periodo de un (1) año, con nuevas condiciones y recursos adaptados a las necesidades requeridas para alcanzar los objetivos del mismo. La prórroga

de dicho contrato se extendió para el periodo comprendido entre los meses de abril de 2016 y marzo de 2017.

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

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

En virtud de los términos del Acuerdo con Roche, ORYZON recuperó IADADEMSTAT (ORY-1001) con fecha efectiva 19 de enero de 2018. Esta molécula estaba en ese momento en un estado más avanzado que cuando se realizó la licencia en 2014, que iniciaba Fase I, y en el momento de la devolución estaba lista para empezar estudios de Fase IIa. La Sociedad ha continuado de forma activa el desarrollo clínico de IADADEMSTAT (ORY-1001), en la actualidad en dos estudios de Fase IIa en marcha, siendo su objetivo, alcanzar nuevos acuerdos de licencia. No existen restricciones ni limitaciones derivadas de los acuerdos contractuales que fueron suscritos en su día con Roche, que pudiesen impedir o limitar la capacidad de la Sociedad en otorgar nuevos acuerdos de licencia de esta molécula.

5.5.3. Dependencia de patentes

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

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

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

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Inhibidores de oxidasa y su uso	PCT/EP2009/063685	19/10/2009	EP	Concedida (01/08/2018)	19/10/2029
			US	Concedida (03/09/2013)	19/10/2029
Derivados de fenil-ciclopropilamina y su uso médico	PCT/EP2010/050697	21/01/2010	EP	Concedida (11/12/2019)	21/01/2030
			US	Concedida (31/03/2015)	21/01/2030
Heteroaril- y aril-ciclo-propilamino acetamidas sustituidas y su uso	PCT/EP2010/055103	19/04/2010	EP	Concedida (27/03/2019)	19/04/2030
			US	Concedida (03/02/2015)	19/04/2030
Inhibidores de demetilasa específica de lisina -1 y su uso	PCT/EP2010/055131	19/04/2010	EP	Concedida (29/08/2018)	19/04/2030
			MX	Concedida (30/03/2016)	19/04/2030
			US	Concedida (14/10/2014)	19/10/2029
Inhibidores de lisina demetilasa para enfermedades y desórdenes asociados con Hepadnaviridae	PCT/US2011/026140	24/02/2011	US	Concedida (17/11/2015)	24/02/2031
			Inhibidores para uso antiviral	PCT/US2011/026141	24/02/2011
Inhibidores de demetilasa específica de lisina-1 y su uso	PCT/EP2011/056279	19/04/2011	AU	Concedida (31/03/2016)	19/04/2031
			BR	En trámite	19/04/2031
			CA	En trámite	19/04/2031
			CN	Concedida (29/07/2015)	19/04/2031
			EP	Concedida (19/10/2016)	19/04/2031
			IL	Concedida (01/12/2015)	19/04/2031
			IN	Concedida (11/10/2018)	19/04/2031
			JP	Concedida (15/01/2016)	19/04/2031
			KR	Concedida (31/10/2017)	19/04/2031
			MX	Concedida (21/01/2015)	19/04/2031
RU	Concedida (14/09/2016)	19/04/2031			
US1	Concedida (13/05/2014)	19/04/2031			

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Inhibidores de demetilasa específica de lisina-1 y su uso	PCT/EP2011/056279	19/04/2011	US2	Concedida (06/10/2015)	19/04/2031
			US3	Concedida (12/02/2019)	19/04/2031
			US4	En trámite	19/04/2031
Derivados de ciclopropilamina como inhibidores de LSD1	PCT/EP2011/062947	27/07/2011	EP	Concedida (24/04/2019)	27/07/2031
			US1	Concedida (14/04/2015)	27/07/2031
			US2	Concedida (13/06/2017)	27/07/2031
			AU	Concedida (29/10/2015)	27/07/2031
			BR	En trámite	27/07/2031
			CA	Concedida (09/07/2019)	27/07/2031
			CN	Concedida (20/05/2015)	27/07/2031
			EP	Concedida (04/04/2018)	27/07/2031
			HK	Concedida (01/02/2019)	27/07/2031
			IL	Concedida (29/05/2017)	27/07/2031
Inhibidores de la demetilasa LSD1 basados en arilciclopropilamina y su uso médico	PCT/EP2011/062949	27/07/2011	IN	Concedida (03/08/2019)	27/07/2031
			JP	Concedida (09/12/2016)	27/07/2031
			KR	Concedida (05/06/2018)	27/07/2031
			MX	Concedida (30/08/2016)	27/07/2031
			RU	Concedida (22/02/2017)	27/07/2031
			US1	Concedida (10/11/2015)	27/07/2031
			US2	Concedida (18/07/2017)	27/07/2031
			US3	Concedida (19/03/2019)	27/07/2031
			US4	En trámite	27/07/2031
			Ciclopropilaminas como inhibidores de oxidasas	PCT/EP2011/067608	07/10/2011
Inhibidores de lisina demetilasa para enfermedades y desórdenes asociados con Flaviviridae	PCT/EP2011/071444	30/11/2011	US	Concedida (17/10/2017)	30/11/2031
Inhibidores de lisina demetilasa para enfermedades mieloproliferativas	PCT/EP2012/052144	08/02/2012	EP	En trámite	08/02/2032
			US	Concedida (06/03/2018)	19/10/2029

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Compuestos de (hetero)aril ciclopropilamina como inhibidores de LSD1	PCT/EP2012/070898	22/10/2012	AU1	Concedida (16/11/2017)	22/10/2032
			AU2	Concedida (28/08/2019)	22/10/2032
			BR	En trámite	22/10/2032
			CA	Concedida (31/12/2019)	22/10/2032
			CN1	Concedida (11/07/2017)	22/10/2032
			CN2	En trámite	22/10/2032
			EP	Concedida (25/03/2020)	22/10/2032
			HK	Concedida (21/09/2018)	22/10/2032
			IL	Concedida (01/04/2018)	22/10/2032
			IN	En trámite	22/10/2032
			JP1	Concedida (29/09/2017)	22/10/2032
			JP2	Concedida (10/08/2018)	22/10/2032
			KR	En trámite	22/10/2032
			MX	Concedida (23/05/2018)	22/10/2032
			RU	Concedida (05/03/2019)	22/10/2032
			US1	Concedida (08/11/2016)	22/10/2032
			US2	Concedida (17/04/2018)	22/10/2032
			US3	Concedida (25/06/2019)	22/10/2032
			US4	En trámite	22/10/2032
BR	En trámite	22/10/2032			
CA	Aprobada	22/10/2032			
CL	Concedida (09/08/2017)	22/10/2032			
CN	Concedida (08/03/2017)	22/10/2032			
CO1	Concedida (24/12/2015)	22/10/2032			
CO2	Concedida (23/12/2016)	22/10/2032			
CR	Aprobada	22/10/2032			
DZ	En trámite	22/10/2032			
EG	En trámite	22/10/2032			
EP1	Concedida (26/12/2018)	22/10/2032			
EP2	En trámite	22/10/2032			

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Compuestos de (hetero)aril ciclopropilamina como inhibidores de LSD1	PCT/EP2012/070900	22/10/2012	HK1	Concedida (13/04/2018)	22/10/2032
			HK2	Concedida (20/12/2019)	22/10/2032
			ID	Aprobada	22/10/2032
			IL1	Concedida (01/07/2019)	22/10/2032
			IL2	En trámite	22/10/2032
			IN	En trámite	22/10/2032
			JP	Concedida (25/11/2016)	22/10/2032
			KR	Concedida (13/02/2020)	22/10/2032
			MA	Concedida (03/11/2014)	22/10/2032
			MX	Concedida (01/11/2017)	22/10/2032
			MY	En trámite	22/10/2032
			NZ	Concedida (02/08/2016)	22/10/2032
			PE	Concedida (26/10/2018)	22/10/2032
			PH	Concedida (27/10/2017)	22/10/2032
			RU	Concedida (05/10/2018)	22/10/2032
			SG	Concedida (23/02/2016)	22/10/2032
			TH	En trámite	22/10/2032
			UA	Concedida (23/01/2018)	22/10/2032
			US1	Concedida (18/10/2016)	22/10/2032
			US2	Concedida (06/06/2017)	22/10/2032
			US3	Concedida (26/02/2019)	22/10/2032
			US4	En trámite	22/10/2032
			VN	Concedida (14/05/2019)	22/10/2032
ZA	En trámite	22/10/2032			
Biomarcadores asociados a inhibidores de LSD1 y uso de los mismos	PCT/EP2016/063368	10/06/2016	AU	En trámite	10/06/2036
			CA	En trámite	10/06/2036
			CN	En trámite	10/06/2036
			EP	Aprobada	10/06/2036
			IL	En trámite	10/06/2036
			JP	En trámite	10/06/2036
			KR	En trámite	10/06/2036

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Biomarcadores asociados a inhibidores de LSD1 y uso de los mismos	PCT/EP2016/063368	10/06/2016	MX	En trámite	10/06/2036
			MY	En trámite	10/06/2036
			NZ	En trámite	10/06/2036
			SG	En trámite	10/06/2036
			US	En trámite	10/06/2036
			ZA	En trámite	10/06/2036
Métodos para determinar la unión a la diana KDM1A y sondas químicas útiles para tal fin	PCT/EP2017/056330	16/03/2016	EP	En trámite	16/03/2037
			JP	En trámite	16/03/2037
			US	En trámite	16/03/2037
Formas sólidas	PCT/EP2016/059726	02/05/2016	AR	En trámite	03/05/2036
			AU	En trámite	02/05/2036
			BR	En trámite	02/05/2036
			CA	En trámite	02/05/2036
			CN	En trámite	02/05/2036
			EP	En trámite	02/05/2036
			HK1	En trámite	02/05/2036
			HK2	En trámite	02/05/2036
			IL	En trámite	02/05/2036
			JP	En trámite	02/05/2036
			KR	En trámite	02/05/2036
			MX	En trámite	02/05/2036
			US	Concedida (05/03/2019)	02/05/2036
Biomarcadores de expresión génica para el tratamiento personalizado del cáncer con agentes modificadores epigenéticos	PCT/EP2016/073821	06/10/2016	AR	En trámite	07/10/2036
			EP	En trámite	06/10/2036
			US	En trámite	06/10/2036
Combinaciones de inhibidores de LSD1 para el tratamiento de cánceres hematológicos	PCT/EP2017/055763	13/03/2017	AR	En trámite	14/03/2037
			AU	En trámite	13/03/2037
			BR	En trámite	13/03/2037
			CA	En trámite	13/03/2037
			CN	En trámite	13/03/2037
			EP	En trámite	13/03/2037
			IL	En trámite	13/03/2037
			IN	En trámite	13/03/2037
			JP	En trámite	13/03/2037
			KR	En trámite	13/03/2037
			MX	En trámite	13/03/2037
			MY	En trámite	13/03/2037
			NZ	En trámite	13/03/2037
			RU	En trámite	13/03/2037
			SG	En trámite	13/03/2037
			US1	En trámite	14/03/2037
			US2	En trámite	13/03/2037
ZA	En trámite	13/03/2037			

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Combinaciones de inhibidores de LSD1 para el tratamiento de tumores sólidos	PCT/EP2017/055784	13/03/2017	AR	En trámite	14/03/2037
			AU	En trámite	13/03/2037
			BR	En trámite	13/03/2037
			CA	En trámite	13/03/2037
			CN	En trámite	13/03/2037
			EA	En trámite	13/03/2037
			EP	En trámite	13/03/2037
			IL	En trámite	13/03/2037
			IN	En trámite	13/03/2037
			JP	En trámite	13/03/2037
			KR	En trámite	13/03/2037
			MX	En trámite	13/03/2037
			MY	En trámite	13/03/2037
			NZ	En trámite	13/03/2037
			SG	En trámite	13/03/2037
			US1	Concedida (23/04/2019)	14/03/2037
US2	En trámite	14/03/2037			
US3	En trámite	13/03/2037			
ZA	En trámite	13/03/2037			
Métodos para tratar esclerosis múltiple	PCT/EP2017/064206	09/06/2017	AU	Concedida (14/06/2018)	09/06/2037
			BR	En trámite	09/06/2037
			CA	En trámite	09/06/2037
			CN	En trámite	09/06/2037
			EP	Concedida (10/04/2019)	09/06/2037
			HK	En trámite	09/06/2037
			IL	En trámite	09/06/2037
			JP1	Concedida (05/10/2018)	09/06/2037
			JP2	En trámite	09/06/2037
			KR	En trámite	09/06/2037
			MX	Aprobada	09/06/2037
			MY	En trámite	09/06/2037
			NZ	Concedida (22/03/2019)	09/06/2037
			RU	En trámite	09/06/2037
			SG	Concedida (05/04/2019)	09/06/2037
US	Aprobada	09/06/2037			
ZA	En trámite	09/06/2037			
Biomarcadores farmacodinámicos para el tratamiento personalizado del cáncer usando agentes modificadores epigenéticos	PCT/EP2017/077994	02/11/2017	US	En trámite	02/11/2037

Título	Núm. solicitud	Fecha solicitud	Extensión internacional ¹	Situación ²	Fecha vencimiento ³
Biomarcadores para determinar respuesta a inhibidores de LSD1	PCT/EP2017/078084	02/11/2017	US	En trámite	02/11/2037
Métodos para tratar alteraciones del comportamiento	PCT/EP2018/071120	03/08/2018	AU	En trámite	03/08/2038
			BR	En trámite	03/08/2038
			CA	En trámite	03/08/2038
			CN	En trámite	03/08/2038
			EP	En trámite	03/08/2038
			IL	En trámite	03/08/2038
			JP	En trámite	03/08/2038
			KR	En trámite	03/08/2038
			MX	En trámite	03/08/2038
			MY	En trámite	03/08/2038
			NZ	En trámite	03/08/2038
			PH	En trámite	03/08/2038
			RU	En trámite	03/08/2038
SG	En trámite	03/08/2038			
US	En trámite	03/08/2038			
ZA	En trámite	03/08/2038			
Derivados de 1,2,4-oxadiazol como inhibidores de histona deacetilasa 6	PCT/EP2018/083655	05/12/2018	N.A. ⁴	En trámite	05/12/2038
Formulación	PCT/EP2019/061576	06/05/2019	N.A. ⁴	En trámite	06/05/2039
-	PCT/EP2019/068150	05/07/2019	N.A. ⁴	En trámite	05/07/2039
-	PCT/EP2020/057803	20/03/2020	N.A. ⁴	En trámite	20/03/2040
-	PCT/EP2020/057800	20/03/2020	N.A. ⁴	En trámite	20/03/2040
-	PCT/EP2020/058362	25/03/2020	N.A. ⁴	En trámite	25/03/2040
-	PCT/EP2020/065658	05/06/2020	N.A. ⁴	En trámite	05/06/2040
-	EP19382751.6	03/09/2019	N.A. ⁴	En trámite	03/09/2040 ⁵

1. Códigos de países:

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

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

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

3. **Fecha de vencimiento:** se indica en esta columna la duración inicial, que es de veinte (20) años desde la fecha de solicitud de la PCT correspondiente y es la duración mínima que tendrá dicha patente. Excepcionalmente en USA en ciertos casos podrían existir duraciones inferiores. No se incluyen aquí posibles extensiones de la patente vía extensiones de patentes farmacéuticas (que existen en la UE, EEUU, Japón y otros países, con una duración máxima de la extensión de cinco (5) años) ni cualquier otro tipo de extensiones de la patente que puedan existir (como por ejemplo extensiones derivadas de retrasos en el tiempo de tramitación por parte de la oficina de patentes, disponibles en EEUU y que se han conseguido de hecho para algunas de las patentes de nuestra cartera de patentes en EEUU).
4. **N.A.:** No Aplica – aún no se han hecho extensiones internacionales al ser una solicitud reciente que está aún dentro del año de prioridad o en fase PCT. Las solicitudes de patente donde en el apartado del título se indica “-” corresponden a solicitudes aún no públicas y, por tanto, cuyo contenido es aún confidencial.

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

5.5.4. Marcas y nombres de dominio

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

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

ORYZON es titular de los siguientes nombres de dominio:

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

5.6. Base de cualquier declaración efectuada por el emisor relativa a su posición competitiva

La siguiente descripción del panorama científico actual y la posición competitiva de los productos desarrollados por la Sociedad se ha elaborado por la propia Sociedad de conformidad con información pública disponible.

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

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

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

inhibidores de Bromodominio-Extraterminal. Todas estas nuevas dianas son mucho más diferenciadas y han permitido el desarrollo de compuestos farmacológicos más selectivos.

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

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

Company	Drug	Description	Indication	Stage
IMAGO BIOSCIENCES	IMG-7289	Inhibidor LSD1	AML / MDS	Phase 1b
	IMG-7289	Inhibidor LSD1	Essential Thrombocythemia	Phase 2b open label
RESVERLOGIX	RVX-208 apabetalone,	Bromodomain Inhibidor BET	Atherosclerosis (MACE)	Phase III
ORYZON GENOMICS	ladademstat (ORY-1001)	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	Leucemia mielógena aguda (AML)	Phase IIa
	ladademstat (ORY-1001)	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	SCLC	Phase IIa
	Vafidemstat (ORY-2001)	Inhibidor LSD1 optimizado para CNS	Alzheimer leve y moderado (ETHERAL)	Phase IIa
	Vafidemstat (ORY-2001)	Inhibidor LSD1 optimizado para CNS	Esclerosis múltiple (RR y SP) (SATEEN)	Phase IIa
	Vafidemstat (ORY-2001)	Inhibidor LSD1 optimizado para CNS	Ensayo "Basket" en Agresión (REIMAGINE)	Phase IIa (Finalizado)
	Vafidemstat (ORY-2001)	Inhibidor LSD1 optimizado para CNS	Alzheimer severo/moderado AGRESION (REIMAGINE-AD)	Phase IIa (Finalizado)
	Vafidemstat (ORY-2001)	Inhibidor LSD1 optimizado para CNS	Ensayo en enfermos graves de Covid-19 (ESCAPE)	Phase II
	ORY-3001	Inhibidor específico de LSD1	Indicación huérfana no declarada	Listo para Fase I
CONSTELLATION PHARMACEUTICALS	CPI-0610	Bromodomain Inhibidor BET	Myelofibrosis	Phase II/III
	CPI-1205	Inhibidor EZH2	metastatic castration-resistant prostate cancer	Phase II
	CPI-1205	Inhibidor EZH2	other cancers	Phase I
EPIZYME	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Advanced epithelioid sarcoma	APROBADO
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH3	FFFollicular Lymphoma R/R 3L	Phase III
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	lymphomaB cells non Hodgkin	Phase II
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Tumores solidos definidos molecularmente	Phase II
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Cancer de Ovario	Phase II
	EPZ 6438 Tazemetostat	Inhibidor EZH2	Cancer de pulmon celula NO pequeña (NSCLC)	Phase I
SALARIUS PHARMACEUTICALS	Seclidemstat	Inhibidor LSD1	Sarcoma Ewing	Phase I
	Seclidemstat	Inhibidor LSD1	Advanced Tumor Studies	Phase I

Fuente: tabla desarrollada por la Sociedad a partir de información pública disponible

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

Company	Drug	Description	Indication	Stage
TAKEDA	TAK-418	LSD1 inhibitor,	Treatment of Inborn genetic disorders, specifically for the treatment of Kabuki syndrome	Phase I
GSK	GSK525762	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Cánceres, incluyendo carcinomas de línea media NUT (proteína nuclear del testículo; C15 o f55)	Phase I
	GSK2816126	Inhibidor EZH2	Linfomas, incluyendo aquellos con mutaciones <i>EZH2</i>	Phase I
INCYTE CORPORATION	INCB054329	Bromodomain Inhibidor BET	Neoplasias linfoproliferativas recidivadas / refractarias o AML	Phase I
	INCB059872	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	Advanced cancers	Phase I
	INCB063896	Inhibidor Demetilasa específica de lisina (LSD1)	SCD Sickle Cell disease /Anemia Falciforme	Preclínica
CELGENE	CC-90011	Inhibidor LSD1	Relapsed and/or Refractory Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphomas	Phase I
	CC-90011	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Estudio en fase II, multicéntrico, abierto y de varias cohortes para evaluar la seguridad y la eficacia del CC-90011 en combinación con nivolumab en sujetos con cánceres avanzados.	Phase II
	Rocilinstat (ACY-1215) (Acquired ACETYLON)	Inhibidor histona deacetilasa oral selectivo 6 (HDAC6)	Mielanoma múltiple (MM)	Phase I/II
BAYER	BAY1238097	Inhibidor de Bromodominio Extra Terminal (BET)	Patients with solid tumors (all comers) and lymphoma	Phase I

Fuente: tabla desarrollada por la Sociedad a partir de información pública disponible.

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

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

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

¹ DNMT se refiere a DNA metiltransferasa; HDAC, histona deacetilasa; ITT, intención de tratar; JAK, Janus quinasa; ORR, tasa global de respuesta. Fuente: Información de prescripción para agentes individuales.

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

** La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

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

Fuente: Registro de Ensayos Clínicos NIH, www.ClinicalTrials.gov. *

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

5.6.2. Posición competitiva en neurodegeneración y enfermedades del sistema nervioso

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

** La información contenida en este sitio web no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

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

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

Fuente: tabla desarrollada por la Sociedad a partir de información pública disponible.

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

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

Molécula	Promotor	Indicación	Diana	Tipo	Notas
Gantenerumab	MorphoSys / Roche	Prodromal AD/MCI; mild AD; preclinical AD	Aβ	MAB	New Phase IIIs announced by Roche
CAD106	Novartis / Amgen	Preclinical AD	Aβ	Vaccine	In combination with CNP520 only
CNP520	Novartis / Amgen	Preclinical AD	BACE (Aβ)	SMI	The “Generation Program” consists of two pivotal Phase 2/3 studies
Elenbecestat (E2609)	Eisai / Biogen	Early AD	BACE (Aβ)	SMI	A 24-Month Study Phase III in patients w/ Early Alzheimer’s Disease (MissionAD2) Started Jan 2017
NJ54861911	Jhnsn & Jhnsn	Preclinical AD	BACE (Aβ)	SMI	Janssen is conducting a Phase 2b/3 trial comparing NJ54861911 and a placebo’s ability to slow cognitive decline in people who are at risk of developing Alzheimer’s but have yet to develop symptoms. Researchers hope to enroll 1,650 people for the study.
Albutein® + Flebogama® DIF	Grifols Biologicals	Mild to moderate AD	Aβ	Protein	Treatment procedure with plasma exchange. En 2018 la compañía prevé presentar los resultados de la fase III de su ensayo clínico AMBAR (Alzheimer Management By Albumin Replacement)
ALZT-OP1	AZTherapies	Prodromal AD/MCI	Mast cells, Aβ	SMI	ALZT-OP1 is a combination regimen of two FDA-approved drugs, cromolyn (designated ALZT-OP1a) and ibuprofen (designated ALZT-OP1b). In the ALZT-OP1 regimen, cromolyn is delivered via an oral, dry powder inhaler; ibuprofen is swallowed separately as an oral tablet.
AD-4833 / TOMM40 (pioglitazone)	Takeda / Zinfandel Pharmaceuticals	Preclinical AD	PPAR-γ	SMI	Approved for diabetes, generics available
LMTX® (TRx0237)	TauRx Pharmaceuticals	Mild to moderate AD	Tau	SMI	Two Phase III failures but further analysis of the results of TRx-015 suggested that a subset of patients who were taking LMTX as a monotherapy showed a significant decrease in the rate of disease progression compared to the placebo.
GV-971 (sodium oligomannurate)	Shanghai LeiYunshang Green Valley	Mild to moderate AD	Aβ	Carbohydrate	Sodium Oligomannurate is still in phase III trials for Alzheimer’s disease in China (FO) (NCT02293915)
BAN2401	Eisai / Biogen / BioArctic Neuroscience AB	Prodromal AD/MCI	Aβ	MAB	Adaptive trial design, results due Q3 2018

Fuente: tabla desarrollada por la Sociedad a partir de información pública disponible.

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

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

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

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

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

Fuente: tabla desarrollada por la Sociedad a partir de información pública disponible.

5.7. Inversiones

5.7.1. Descripción (e importe) de las inversiones significativas del emisor durante cada ejercicio del periodo cubierto por la información financiera histórica y hasta la fecha del documento de registro

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

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

Las inversiones en desarrollo llevadas a cabo durante los ejercicios auditados a 31 de diciembre de 2017, 2018 y 2019 han ascendido en conjunto a 4.300.475, 6.780.816 y 10.277.635 euros, respectivamente. Por su parte, las inversiones en desarrollo llevadas a cabo en el periodo auditado comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020 han ascendido en conjunto a 5.726.772 euros.

La distribución de las inversiones capitalizadas en desarrollo se muestra desglosada para el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 30 de junio de 2020 en las siguientes líneas de desarrollo:

Inversiones en desarrollo capitalizadas				
€	30.06.2020	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Epigenéticos Neurodegenerativos	4.669.035	8.390.904	4.998.402	2.486.689
Epigenéticos Nuevas Terapias	76.593	76.296	527.209	1.644.435
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	981.144	1.810.435	1.255.205	169.351
Total	5.726.772	10.277.635	6.780.816	4.300.475

A su vez, la Sociedad desinvertió en sus actividades de diagnóstico molecular en 2013 y decidió no continuar con las investigaciones en anticuerpos monoclonales para optimizar sus recursos en el área de la epigenética. Durante los ejercicios 2019, 2018 y 2017 no se han registrado bajas ni deterioros.

Por otra parte, el movimiento auditado de los gastos de desarrollo capitalizados durante el ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2019 y 2018 se presenta en los siguientes cuadros:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.2018	Altas	Traspasos / Bajas	Deterioro	Amortizaciones	Saldo neto 31.12.2019
€						
Epigenéticos Neurodegenerativos	21.879.537	8.390.904	-	-	-	30.270.441
Epigenéticos Nuevas Terapias	5.905.925	76.296	-	-	-	5.982.221
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	1.424.557	1.810.435	-	-	-	3.234.992
Total	29.210.019	10.277.635	-	-	-	39.487.655

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.2017	Altas	Traspasos / Bajas	Deterioro	Amortizaciones	Saldo neto 31.12.2018
€						
Epigenéticos Neurodegenerativos	16.356.118	4.998.402	525.018	-	-	21.879.537
Epigenéticos Nuevas Terapias	5.903.735	527.209	(525.018)	-	-	5.905.925
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	169.351	1.255.205	-	-	-	1.424.556
Total	22.429.203	6.780.816	-	-	-	29.210.019

Estas inversiones se financian principalmente mediante las ampliaciones de capital descritas la Sección 19 del presente Documento de Registro, mediante préstamos concedidos por entidades de crédito, así como con subvenciones concedidas por organismos y entidades y públicas.

5.7.2. Descripción de cualesquiera inversiones importantes del emisor que estén en curso o en relación con las cuales se hayan asumido compromisos firmes, incluida la distribución geográfica de esas inversiones (nacionales y en el extranjero) y el método de financiación (interna o externa).

Las principales inversiones en curso de la Sociedad se centran en la capitalización de gastos de desarrollo. Estas inversiones tienen lugar en España. El importe correspondiente a gastos de desarrollo capitalizados entre el 1 de enero de 2020 y el 30 de junio de 2020 ha ascendido a 5.726.772 euros, de los cuales 4.669.035 euros corresponden a la línea de investigación Epigenéticos Neurodegenerativos, 76.593 euros a Epigenéticos Nuevas Terapias y 981.144 euros a Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias.

El Consejo de Administración de ORYZON no ha adoptado compromisos firmes de inversión futura sobre activos tangibles o intangibles (derechos de licencia sobre patentes de terceros). Como inversiones futuras, la Sociedad únicamente cuenta con la capitalización de los gastos incurridos en programas de desarrollo, que suponen su actividad principal y sobre las que pueden existir contratos de servicios suscritos con terceros subcontratados tales como hospitales, CRO's y otros suministros, por un importe aproximado de **6,8 millones** euros a 30 de junio de 2020, cuyas condiciones para ser devengados y reconocidos en los estados financieros de la Sociedad a 30 de junio de 2020 no se han cumplido aún, de los que aproximadamente un **62,5%** corresponden a compromisos suscritos respecto de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) y un **37,5%** a otros programas de I+D.

5.7.3. Información relativa a las empresas, incluidas las conjuntas, en las que el emisor posee una proporción del capital que puede tener un efecto significativo en la evaluación de sus propios activos y pasivos, posición financiera o pérdidas y beneficios.

La Sociedad no posee una proporción del capital en otras empresas que puedan tener un efecto significativo en la evaluación de sus propios activos y pasivos, posición financiera o pérdidas y beneficios (véase Sección 6 del presente Documento de Registro).

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

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

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

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

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

6. ESTRUCTURA ORGANIZATIVA

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

La Sociedad no forma parte de ningún grupo a la fecha del presente Documento de Registro, ni tampoco ha formado parte de ningún grupo durante ejercicios económicos correspondientes a los años 2019, 2018 y 2017.

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

La Sociedad no tiene filiales a la fecha del presente Documento de Registro.

7. ESTUDIO OPERATIVO Y FINANCIERO

7.1. Situación financiera

La evolución y los resultados de las actividades de la Sociedad y de su situación, para cada año y período intermedio sobre los que se deba presentar información financiera histórica, se encuentran detallados en la Sección 18 del presente Documento de Registro y en los informes de gestión de los ejercicios 2019, 2018 y 2017.

En la medida necesaria para la comprensión de la evolución, los resultados o la situación del emisor, se han incluido indicadores clave de resultados financieros como, en su caso, no financieros, que sean pertinentes respecto de la actividad empresarial concreta. El análisis incluye, en su caso, referencias a los importes consignados en los estados financieros anuales y explicaciones complementarias sobre los mismos.

7.2. Resultados de explotación

Véase la Sección 18 del presente Documento de Registro.

7.2.1. Información relativa a factores significativos, incluidos los acontecimientos inusuales o infrecuentes o nuevos hechos, que afecten de manera importante a los ingresos por

operaciones del emisor; indíquese también en qué medida han resultado afectados los ingresos

Los ingresos del Emisor se han visto en el pasado afectados y pueden verse afectados en el futuro por acuerdos de licencia relativos al desarrollo de productos propios. Véase punto 5.5 del presente Documento de Registro.

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

El modelo de negocio del sector biotecnológico se caracteriza por la no recurrencia de los ingresos. Consecuentemente, se pueden presentar variaciones significativas en la cifra de ingresos de cada año.

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

Durante el ejercicio 2018, 2019 y los seis primeros meses del ejercicio 2020, no se han presentado cifras de ventas netas al no encontrarse licenciado ninguno de los productos de la Sociedad dado que se encuentran en curso de desarrollo.

8. RECURSOS DE CAPITAL

8.1. Información relativa a los recursos de capital del emisor (tanto a corto como a largo plazo).

El presente punto recoge un resumen de la situación del patrimonio neto y del endeudamiento del Emisor a 30 de junio de 2020 y 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017.

La composición del patrimonio neto y del pasivo del balance de situación a 30 de junio de 2020 y 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 era la siguiente:

Patrimonio neto y pasivo				
€	30.06.2020	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Patrimonio neto	77.687.893	61.128.888	45.125.191	34.432.020
% s/total	77,6%	76,3%	66,9%	56,4%
Pasivo no corriente	11.323.638	8.419.572	11.884.298	17.915.474
% s/total	11,3%	10,5%	17,6%	29,3%
Pasivo corriente	11.114.849	10.546.228	10.441.123	8.696.243
% s/total	11,1%	13,2%	15,5%	14,3%
Total	100.126.380	80.094.688	67.450.612	61.043.737

La financiación externa a 31 de diciembre de 2019 se encuentra distribuida en un 65% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito privadas y en un 35% deudas con otras entidades, principalmente procedentes de financiaciones públicas correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% o 1%. A 31 de

diciembre de 2019, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés, siendo el riesgo de tipos de interés moderado, pues el 35% de préstamos públicos (préstamos del Estado Español, de las Comunidades Autonomas y de la Unión Europea) presentaban un tipo de interés fijo en un rango comprendido entre 0 y 1% y el 65% restante presentan unos tipos de interés en un rango comprendido entre el 1,8% y el 4,76% (interés máximo correspondiente a un préstamo concedido por la Fundación Genoma España en el año 2013).

Asimismo, la financiación externa a 30 de junio de 2020 se distribuye en cuanto a un 78% en financiación procedente de deudas con entidades de crédito privadas y en cuanto a un 22% en deudas con otras entidades, principalmente procedentes de financiaciones públicas correspondientes a ayudas reembolsables con tipos de interés efectivos del 0% o 1%. La sociedad ha contratado nuevos préstamos comerciales por importe de 6.100.000 euros, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020.

A 30 de junio de 2020, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés, siendo el riesgo de tipos de interés moderado, pues el 71% de préstamos presentaban un tipo de interés fijo medio del 1,40% y el 29% restante presentan un tipo de interés variable medio del 2,47%.

Los tipos de interés se han mantenido en un rango comprendido entre el 0% y el 4,76% con respecto a los préstamos con capital pendiente de amortizar a 30 de junio de 2020, así como a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017.

8.1.1. Patrimonio neto

El detalle de patrimonio neto a 30 de junio de 2020 y 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 era el siguiente:

Patrimonio neto				
€	30.06.2020	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Capital	2.653.145	2.289.495	1.956.161	1.708.070
Prima de emisión	99.815.998	80.178.898	60.512.230	47.760.319
Reservas	(8.396.496)	(6.307.235)	(5.060.021)	(4.009.184)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(693.974)	(693.974)	(1.539.745)	(1.539.745)
Resultados de ejercicios anteriores	(19.500.299)	(15.815.491)	(14.740.025)	(9.542.866)
Resultado del ejercicio	(1.352.484)	(3.684.808)	(1.177.018)	(5.197.159)
Otros instrumentos de patrimonio neto	-	-	-	-
Total fondos propios	72.525.890	55.966.885	39.951.582	29.179.435
Ajustes por cambios de valor	-	-	-	-
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.162.003	5.162.003	5.173.608	5.252.585
Total patrimonio neto	77.687.893	61.128.888	45.125.191	34.432.020

Fondos propios

El capital de la Sociedad a 30 de junio de 2020 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 y serie, totalmente suscritas y desembolsadas, confiriendo los mismos derechos a sus tenedores.

Dentro de los fondos propios destaca el importe de la prima de emisión, que asciende a 99.815.998 euros a 30 de junio de 2020, como consecuencia de las distintas ampliaciones de capital realizadas por la Sociedad.

Con fecha 4 de abril de 2017, en ejercicio de la delegación conferida por la Junta General de accionistas de 29 de junio de 2016, el Consejo de Administración acordó aumentar el capital social, con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe nominal máximo de 284.678,25 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de un máximo de 5.693.565 acciones ordinarias, de 0,05 euros de valor nominal, a un tipo mínimo de emisión de 3,06 euros, habiéndose suscrito tras el procedimiento de colocación privada de 5.693.565 acciones a un tipo de emisión de 3,20 euros por acción, lo que representó un aumento de capital del 16,67% con respecto al capital social resultante de 1.708.069,55 euros.

En consecuencia, el capital quedó ampliado en 18.217.408 euros, de los que 284.678,25 euros corresponden a capital social y 17.934.729,75 euros a prima de emisión mediante la emisión de 5.693.565 acciones ordinarias de 0,05 euros de valor nominal, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriormente emitidas.

Con fecha 30 de octubre de 2018, en ejercicio de la delegación otorgada al Consejo de Administración por la Junta General de accionistas de la Sociedad de 4 de abril de 2018, el Consejo de Administración llevó a cabo al amparo de la citada delegación un primer aumento de capital por un importe nominal de 248.091,65 euros.

Con fecha 26 de julio de 2019, en ejercicio de la delegación otorgada al Consejo de Administración por la Junta General de accionistas de la Sociedad de fecha 14 de mayo de 2019, el Consejo de Administración llevó a cabo al amparo de la citada delegación un aumento de capital por un importe nominal de 333.333,35 euros.

Por último, con fecha 26 de junio de 2020, en ejercicio también de la delegación otorgada al Consejo de Administración por la Junta General de accionistas de la Sociedad de fecha 14 de mayo de 2019, el Consejo de Administración llevó a cabo al amparo de la citada delegación otro aumento de capital por un importe nominal de 363.650,00 euros.

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

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

A 31 de diciembre de 2018, la Sociedad tenía un importe de fondos propios de 39.951.582 euros, lo que representa un aumento de 10.772.147 euros (36,9%) con respecto al importe a 31 de diciembre de 2017, como consecuencia, principalmente, de la ampliación de capital llevada a cabo durante el ejercicio 2018.

A 31 de diciembre de 2019, la Sociedad tiene un importe de fondos propios de 55.966.885 euros, lo que representa un aumento de 16.015.303 euros (40%) con respecto al importe a 31 de diciembre de 2018. La variación en los fondos propios de la Sociedad, corresponde mayormente al efecto neto entre la ampliación de capital llevada a cabo durante el ejercicio, el resultado negativo del ejercicio y la reducción del número de acciones propias mantenidas en autocartera, como consecuencia de la cancelación anticipada de una ayuda reembolsable otorgada por la Alzheimer Drug Development Foundation, Inc. – ADDF - (Delaware Non-profit Corporation) por importe de 1.500.000 dólares de los EE. UU., que se ejecutó mediante acciones propias de la Sociedad.

A 30 de junio de 2020, la Sociedad tiene un importe de fondos propios de 72.525.890 euros, lo que representa una variación de 16.559.005 euros (+29,59%) con respecto al importe a 31 de diciembre de 2019, como consecuencia del efecto neto del resultado del ejercicio y la ampliación de capital efectuada con fecha 26 de junio de 2020.

El 26 de junio de 2020 se ha procedido a realizar un aumento de capital por importe de 20.000.750 euros, de los cuales 363.650 euros corresponden a capital social, y 19.637.100 euros a prima de emisión, mediante la emisión y puesta en circulación de 7.273.000 acciones. La escritura de aumento de capital ha sido inscrita en el Registro Mercantil de Madrid con fecha 29 de junio de 2020.

A la fecha del presente documento, el capital social asciende a 2.653.144,55 de euros y esta formado por 53.062.891 acciones, de valor nominal 0,05 euros, todas ellas representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos.

Ajustes por cambio de valor

No se han producido ajustes por cambio de valor a lo largo de los ejercicios económicos 2018 y 2019, ni en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio del año 2020.

Subvenciones, donaciones y legados recibidos

Los importes registrados en el epígrafe subvenciones, donaciones y legados recibidos, corresponden a subvenciones de capital concedidas por organismos públicos a los que se les detrae el tipo impositivo (valor que queda reflejado en el epígrafe "pasivos por impuestos diferidos").

Asimismo, se recoge la parte subvencionada de los tipos de interés de las ayudas reembolsables (préstamos) minoradas en el tipo impositivo, que han sido reconocidos a su valor razonable según el tipo de interés de mercado.

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

Subvenciones, donaciones y legados				
€				
Entidad otorgante	Saldo 30.06.2020	Saldo 31.12.2019	Saldo 31.12.2018	Saldo 31.12.2017
Subvenciones de capital				
CIDEM	598.133	598.133	598.133	598.133
CIDEM	116.299	116.299	116.299	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	1.602.457	1.602.457	1.602.457	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	472.892	472.892	472.892	472.892
Comisión Europea	278.616	278.616	278.616	278.616
Comisión Europea	205.026	205.026	205.026	205.026
Comisión Europea	87.429	87.429	87.429	87.429
Comisión Europea	321.583	321.583	321.583	321.583
Comisión Europea	220.495	220.495	220.495	222.113
Comisión Europea (b)	58.874	58.874	58.874	-
Ministerio Economía y Competitividad	17.945	17.945	17.945	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	10.200	10.200	10.200	10.200
Ministerio Economía y Competitividad	82.384	82.384	82.384	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	54.186	54.186	54.186	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	315.416	315.416	315.416	315.416
Total subvenciones de capital	4.441.934	4.441.934	4.441.934	4.384.678

Subvenciones, donaciones y legados

€

Entidad otorgante	Saldo 30.06.2020	Saldo 31.12.2019	Saldo 31.12.2018	Saldo 31.12.2017
Subvenciones préstamo a tipo de interes 0				
Ministerio de Ciencia e Innovación - Polyfarma 2011	26.864	26.864	26.864	26.864
Ministerio de Economía y competitividad- Polyfarma 2012	34.096	34.096	34.096	34.096
Ministerio de Economía y competitividad - Polyfarma 2013	9.508	9.508	9.508	9.508
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2012	13.585	13.585	13.585	13.667
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2013	10.461	10.461	10.461	11.851
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2012	20.643	20.643	20.643	20.643
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2013	71.942	71.942	71.942	71.942
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2014	24.493	24.493	24.493	24.493
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2015	59.930	59.930	59.930	59.930
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2016	54.637	54.637	54.637	54.637
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2017	47.812	47.812	47.812	47.812
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2016	66.629	66.629	66.629	66.629
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2017	81.372	81.372	81.372	81.372
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2018	44.541	44.541	44.541	-
Ministerio de Economía y competitividad - Otros	-	-	38.732	224.646
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epo	44.110	44.110	-	-
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epo	45.836	45.836	-	-
Total préstamos tipo de interés 0	656.459	656.459	605.245	748.090
Subvenciones préstamo a tipo de interes bonificado inferior a mercado				
CDTI PID / OTROS	63.610	63.610	126.429	119.817
Total subvenciones tipo interes bonificado inferior a mercado	63.610	63.610	126.429	119.817
Total subvenciones donaciones y legados	5.162.003	5.162.003	5.173.608	5.252.585

(a) importe de subvenciones concedidas en el año 2017 o plurianuales relativos a anualidades de 2017

(b) importe de subvenciones concedidas en el año 2018 o plurianuales relativos a anualidades de 2018

(c) importe de subvenciones concedidas en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019 o plurianuales relativos a la anualidad de 2019

8.1.2. Endeudamiento

El siguiente cuadro muestra la posición de deuda financiera neta (APM*) de la Sociedad:

Deuda financiera neta				
€	30.06.2020	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Deudas a largo plazo				
Deudas con entidades de crédito	7.237.737	3.780.584	7.395.677	13.107.596
Otros pasivos financieros	2.365.234	2.918.321	2.581.582	2.933.984
Total deudas a largo plazo	9.602.971	6.698.905	9.977.259	16.041.579
Deudas a corto plazo				
Deudas con entidades de crédito	4.755.893	5.695.575	7.431.227	6.385.271
Otros pasivos financieros	856.778	850.990	818.183	968.348
Total deudas a corto plazo	5.612.671	6.546.565	8.249.410	7.353.619
Total deuda financiera	15.215.642	13.245.470	18.226.669	23.395.198
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	(48.921.625)	(35.110.993)	(34.319.615)	(34.950.334)
Inversiones financieras a corto plazo	(141.556)	(141.556)	(141.556)	(213.183)
Total deuda financiera neta (APM*)	(33.847.539)	(22.007.079)	(16.234.501)	(11.768.319)

A diciembre de 2017, 2018 Y 2019 la Sociedad mantenía una deuda de 23,4, 18,2 y 13,2 millones de euros respectivamente, y su efectivo e inversiones financieras a corto plazo ascendían a 35,2, 34,5 y 35,3 millones de euros respectivamente, atendiendo el normal cumplimiento del calendario de repago de la deuda y la obteniendo nuevas financiaciones de forma recurrente.

A 30 de junio de 2020 la deuda financiera y el efectivo e inversiones financieras a corto plazo ascendían 15,2 y 49,1 millones de euros respectivamente. La Sociedad ha reducido su deuda financiera en 4,1 millones de euros al atender el normal cumplimiento del calendario de repago de la deuda y ha obtenido nuevas financiaciones por importe de 6,1 millones de euros, la situación de deuda financiera neta (APM*) en se ha situado en un importe de -33,8 millones de euros.

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

Asimismo, durante el año de 2019, la ADDF aprobó una ayuda reembolsable de 1.500.000 dólares de EE. UU. y ejerció un derecho de cancelación anticipada por el que recibió, de acuerdo con los términos del acuerdo, 367.250 acciones ordinarias de Oryzon a un precio de 3,548 euros por acción (valor nominal 0,05 euros cada una), alcanzando una participación en el capital de la Sociedad de un 0,93%. Esta operación generó un impacto positivo en reservas de 457.185 euros.

Deudas con entidades de crédito

El Emisor tiene suscritos distintos contratos de financiación con una variedad de entidades de crédito a tipos de interés de mercado. El detalle de los vencimientos de la deuda con

** Medida alternativa de rendimiento (APM por sus siglas en inglés). Véase para más información el Anexo I del presente Documento de Registro.

entidades de crédito se detalla en la sección "Vencimiento y rango de tipos de interés" del presente apartado.

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

Durante el año 2018, el Emisor ha obtenido nueva financiación bancaria con el objetivo de dotarse de fondos adicionales que le permitan financiar sus programas de I+D y sus costes de estructura. Dicha financiación, junto con el repago de calendario de deuda y la reclasificación de los periodos de pago del largo al corto plazo, muestran una reducción de 5.711.918 en el epígrafe de deudas a largo plazo con entidades de crédito, y un aumento de 1.045.956 euros en el epígrafe de deudas a corto plazo con entidades de crédito para el periodo comprendido entre el 31 de diciembre de 2017 y el 31 de diciembre de 2018,

Durante el año 2019 y los 6 primeros meses del año 2020, el Emisor ha obtenido nueva financiación bancaria con el objetivo de dotarse de fondos adicionales que le permitan financiar sus programas de I+D y sus costes de estructura. Dicha financiación, junto con el repago de calendario de deuda y la reclasificación de los periodos de pago del largo al corto plazo, muestran una reducción de 3.615.093 en el epígrafe de deudas a largo plazo con entidades de crédito, y una reducción de 1.735.652 euros en el epígrafe de deudas a corto plazo con entidades de crédito para el periodo comprendido entre el 31 de diciembre de 2018 y el 31 de diciembre de 2019, y un aumento de 3.457.153 euros en el epígrafe de deudas al largo plazo con entidades de crédito y una reducción de 939.682 euros en el epígrafe de deudas a corto plazo con entidades de crédito para el periodo de los seis (6) primeros meses del año 2020.

Otros pasivos financieros

El epígrafe otros pasivos financieros corresponde principalmente a préstamos subvencionados concedidos por entidades públicas para el desarrollo de diversos proyectos de I+D y no devengan interés alguno o en su caso éste alcanza el tipo fijo del 1%. Estos pasivos financieros se valoran y se reflejan en el balance de acuerdo con su coste amortizado, empleando para ello el tipo de interés efectivo. El desglose de estos préstamos subvencionados a 31 de diciembre de 2019 y 2018 distinguiendo entre el principal de la deuda y la deuda valorada a coste amortizado es el siguiente:

Otros pasivos financieros – 30.06.2020

€	Principal deuda		Deuda a coste amortizado		Tipo
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo	
Préstamos subvencionados					
Ministerio de Industria - Profit 2005	31.137	-	30.478	-	Cero
Ministerio de Industria - MIT 2005/2006	22.479	-	21.886	-	Cero
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 07	39.501	39.501	39.501	32.297	Cero
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 08	57.510	115.019	57.510	94.471	Cero
Ministerio de Industria - IAP Scint 2008	17.080	51.241	17.080	43.176	Cero
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2008	14.126	42.379	14.126	35.709	Cero
Impacto Polyfarma 2011	31.067	31.067	31.067	26.929	Cero
Impacto Humafarma 2011	29.189	29.189	29.189	25.301	Cero
Impacto Humafarma 2012	30.117	60.234	30.117	51.627	Cero
Impacto Polyfarma 2012	29.407	58.813	29.407	50.409	Cero
Impacto Hemafarma 2013	81.566	-	79.359	-	Blando
Impacto Nanoscale 2013	10.566	-	10.280	-	Blando
Impacto Humafarma 2013	32.074	96.223	32.074	80.476	Cero
Impacto Polyfarma 2013	6.695	20.084	6.695	16.797	Cero
Impacto Hemafarma 2014	33.939	34.279	33.939	30.693	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualidad)	28.580	115.262	28.580	95.026	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualidad)	39.132	157.819	39.132	130.112	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualidad)	33.880	171.078	33.880	137.291	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualidad)	31.337	158.237	31.337	126.986	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualidad)	36.746	184.060	36.746	145.938	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualidad)	18.000	109.251	18.000	85.320	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualidad)	22.126	134.290	22.126	104.874	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	44.850	269.664	44.850	207.793	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	-	172.053	-	129.705	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	-	394.326	-	354.489	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	-	409.757	-	359.815	Blando
Total préstamos subvencionados	721.104	2.853.826	717.359	2.365.234	
Fianzas recibidas	139.419	-	139.419	-	
Total otros pasivos financieros	860.523	2.853.826	856.778	2.365.234	

Otros pasivos financieros – 31.12.2019

€	Principal deuda		Deuda a coste amortizado		Tipo
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo	
Préstamos subvencionados					
Ministerio de Industria - Profit 2005	31.137	-	29.905	-	Cero
Ministerio de Industria - MIT 2005/2006	22.479	-	21.397	-	Cero
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 07	39.501	79.001	39.501	68.287	Cero
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 08	57.510	172.529	57.510	145.375	Cero
Ministerio de Industria - IAP Scint 2008	17.080	51.241	17.080	41.276	Cero
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2008	14.126	42.379	14.126	34.137	Cero
Impacto Polyfarma 2011	31.067	62.134	31.067	56.002	Cero
Impacto Humafarma 2011	29.189	58.378	29.189	52.617	Cero
Impacto Humafarma 2012	30.117	90.351	30.117	79.006	Cero
Impacto Polyfarma 2012	29.407	88.220	29.407	77.143	Cero
Impacto Hemafarma 2012	43.381	-	43.381	-	Blando
Impacto Nanoscale 2012	36.084	-	36.084	-	Blando
Impacto Hemafarma 2013	80.758	81.566	80.758	78.040	Blando
Impacto Nanoscale 2013	10.462	10.566	10.462	10.109	Blando
Impacto Humafarma 2013	32.074	128.298	32.074	108.830	Cero
Impacto Polyfarma 2013	6.695	26.779	6.695	23.028	Cero
Impacto Hemafarma 2014	33.603	68.218	33.603	63.427	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualidad)	28.486	143.842	28.486	120.120	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualidad)	39.004	196.951	39.004	164.471	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualidad)	33.769	204.958	33.769	166.374	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualidad)	31.234	189.574	31.234	153.886	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualidad)	36.724	220.806	36.724	176.881	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualidad)	-	126.834	-	100.061	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualidad)	-	155.903	-	122.995	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	-	314.325	-	244.675	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	-	171.950	-	125.614	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	-	394.326	-	350.352	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	-	409.757	-	355.615	Blando
Total préstamos subvencionados	713.887	3.488.886	711.573	2.918.321	
Fianzas recibidas	139.419	-	139.419	-	
Total otros pasivos financieros	853.307	3.488.886	850.992	2.918.321	

Otros pasivos financieros – 31.12.2018

€	Principal deuda		Deuda a coste amortizado		Tipo
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo	
Préstamos subvencionados					
Ministerio de Industria - Profit 2005	31.137	31.137	31.137	25.611	Cero
Ministerio de Industria - MIT 2005/2006	22.479	22.479	22.479	18.489	Cero
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 07	39.501	118.502	39.501	96.049	Cero
Ministerio de Ciencia e Innovación - Novopsa 08	57.510	230.038	57.510	181.960	Cero
Ministerio de Industria - IAP Scint 2008	17.080	68.321	17.080	54.042	Cero
Ministerio de Industria - IAP Scint 2009	14.633	-	13.750	-	Cero
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2008	14.126	56.505	14.126	44.695	Cero
Ministerio de Industria - IAP Terapark 2009	43.619	-	40.986	-	Cero
Impacto Polyfarma 2011	31.067	93.201	31.067	75.542	Cero
Impacto Humafarma 2011	29.189	87.568	29.189	70.976	Cero
Impacto Humafarma 2012	30.117	120.468	30.117	95.290	Cero
Impacto Polyfarma 2012	29.407	117.627	29.407	93.042	Cero
Impacto Hemafarma 2012	52.548	33.785	52.548	27.765	Blando
Impacto Nanoscale 2012	35.943	36.303	35.943	30.880	Blando
Impacto Hemafarma 2013	79.959	162.324	79.959	138.524	Blando
Impacto Nanoscale 2013	10.358	21.028	10.358	17.945	Blando
Impacto Minoryx 2013	4.058	-	4.058	-	Blando
Impacto Humafarma 2013	32.074	160.372	32.074	123.557	Cero
Impacto Polyfarma 2013	6.695	33.474	6.695	25.790	Cero
Impacto Hemafarma 2014	33.270	101.821	33.270	85.535	Blando
Impacto Minoryx 2014	242	-	242	-	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualidad)	28.393	172.328	28.393	131.365	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualidad)	38.876	235.955	38.876	179.867	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualidad)	-	237.944	-	178.535	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualidad)	-	220.084	-	165.134	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualidad)	-	257.376	-	190.544	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualidad)	-	126.418	-	89.420	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualidad)	-	155.392	-	109.914	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	-	314.137	-	218.654	Blando
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	-	171.846	-	112.459	Blando
Total préstamos subvencionados	682.281	3.386.431	678.764	2.581.582	
Fianzas recibidas	139.419	-	139.419	-	
Total otros pasivos financieros	821.701	3.386.431	818.183	2.581.582	

Adicionalmente, en el epígrafe otros pasivos financieros se incluyen las retenciones practicadas a modo de garantía a terceras sociedades que participan conjuntamente con ORYZON en consorcios para la solicitud de subvenciones y en las que la Sociedad ejerce la posición de coordinador. El saldo a 31 de diciembre de 2019 y de 2018 ascendía en ambas fechas a 139.419 euros.

Vencimiento y rango de tipos de interés

El calendario de vencimientos de la deuda financiera a 30 de junio de 2020 es el siguiente (valorada a coste amortizado):

Pasivos financieros por vencimientos - 30.06.2020							
€	Corriente	Jun'22	Jun'23	Jun'24	Jun'25	Jun'26 y siguientes	Total
Deudas con entidades de crédito	4.755.893	3.039.427	2.158.431	1.076.039	861.493	102.347	11.993.630
Otros pasivos financieros	856.778	544.593	482.632	386.163	328.697	623.149	3.222.012
Total	5.612.671	3.584.020	2.641.063	1.462.202	1.190.190	725.496	15.215.642

El rango de tipos de interés de préstamos con capital pendiente de amortizar a 30 de junio de 2020 se encuentra comprendido entre el 0 y el 4,76%.

8.2. Explicación de las fuentes y cantidades de los flujos de tesorería del emisor, con una descripción narrativa

El punto 18.1 del presente Documento de Registro se incluye una tabla de los estados de flujo de efectivo del Emisor correspondientes a los ejercicios finalizados a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017, y una explicación de las principales variaciones. Sin perjuicio de ello, a continuación, se incluye un resumen de los mismos:

Estado de Flujos de Efectivo			
€	2019	2018	2017
Total flujos de efectivo de las actividades de explotación	(3.934.019)	(666.090)	(4.707.895)
Total flujos de efectivo de las actividades de inversión	(9.576.554)	(6.977.494)	642.941
Total flujos de efectivo de las actividades de financiación	14.261.837	7.012.865	16.987.096
Total efecto de las variaciones de los tipos de cambio	40.114	-	-
Aumento/Disminución neta del efectivo o equivalentes	791.378	(630.719)	12.922.142

8.3. Información sobre los requisitos de la toma de préstamos y la estructura de financiación del emisor

Véase punto 8.1 anterior del presente Documento de Registro.

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

No existen restricción sobre el uso de los recursos de capital que, directa o indirectamente, haya afectado o pudiera afectar de manera relevante a las operaciones de la Sociedad.

8.5. Información relativa a las fuentes previstas de los fondos necesarios para cumplir los compromisos mencionados en el punto 5.7.2.

Tal y como se indica en el punto 5.7.2 del presente Documento de Registro no existe un plan de inversiones futuras aprobado por ningún órgano de la Sociedad cuya cuantía pueda ser considerada relevante.

9. MARCO REGULADOR

9.1. Descripción del marco regulador en el que opera el emisor y que pueda afectar de manera importante a su actividad empresarial, junto con información sobre cualquier actuación o factor de orden administrativo, económico, fiscal, monetario o político que, directa o indirectamente, haya afectado o pueda afectar de manera importante a las operaciones del emisor-

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

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

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

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

Legislación española

Marco legislativo de medicamento de uso humano:

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

Marco legislativo ensayos clínicos con medicamentos de uso humano:

España:

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España, versión 11, de 10 de diciembre de 2019.
- Anexos de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España (<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/anexos-instrucciones-AEMPS-realiza-EC.htm>).
- Real Decreto 258/2019, de 12 de abril, por el que se modifica el Real Decreto 824/2010 (modifica determinados preceptos), de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación, modificado por la

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

Disposición Final Primera del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano.

- Orden SCO/362/2008, de 4 febrero 2008 que modifica la Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de BPC y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

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

Marco Ético y Legal

- Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95)
- Declaración de Helsinki-Fortaleza, Brasil, octubre 2013, Convenio de Oviedo, del 4 abril 1997 sobre los derechos humanos y la biomedicina, ratificado en el BOE de 20 octubre 1999, Informe Belmont, de 18 abril 1979 sobre principios éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación y Código de Núremberg (1946).
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las Normas sobre medicamentos en la Unión Europea accesibles a través de la página de EudraLex
- Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
- Corrección de errores del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos).
- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.

Reglamentos de ensayos clínicos en Europa:

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

- Reglamento de Ejecución (UE) 2017/556 de la Comisión, de 24 de marzo de 2017, relativo a las disposiciones concretas en materia de procedimientos de inspección de la buena práctica clínica con arreglo al Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo.

Legislación de EE. UU.

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

Marco legal farmacovigilancia

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

- Reglamento de Ejecución (UE) nº 520/2012 de la Comisión, de 19 de junio de 2012, sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Communication from the Commission — Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3'), (2011/C 172/01), June 2011
- FDA (Food and Drug Administration) Guidance for Industry and Investigators: Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies (Dec 2012)
- FDA 21 CFR 312.32 Investigational New Drug Safety Reports
- FDA 21 CFR 312.33 Annual reports
- Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance-Clinical Trial Module, 'CT-4'), April 2004
- ICH E6 R2: Guideline for good clinical practice E6(R2)
- ICH guideline E2F on development safety update report. September 2011

10. INFORMACIÓN SOBRE TENDENCIAS

10.1. Tendencias y cambios significativos.

- a) Tendencias recientes más significativas de la producción, ventas y el inventario, así como de los costes y los precios de venta desde el final del último ejercicio hasta la fecha del documento de registro.

Desde el final del ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2019 y hasta la fecha del presente Documento de Registro, no se han producido cambios que pudiesen considerarse relevantes en cuanto a producción, ventas e inventarios. No obstante el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia internacional por un brote infeccioso por coronavirus denominado SARS-CoV-2 (COVID-19), en la que Oryzon alineada con su compromiso en materia de responsabilidad social corporativa, para colaborar en la lucha mundial contra la pandemia 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. El ensayo se encuentra en curso y fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) a través de un procedimiento acelerado. Este ensayo clínico se encuentra actualmente en fase de reclutamiento de pacientes, y el ritmo de reclutamiento viene determinado por la intensidad de la pandemia con respecto a pacientes graves.

- b) Cualquier cambio significativo en los resultados financieros del grupo desde el final del último ejercicio del que se haya publicado información financiera hasta la fecha del documento de registro, o proporciónese la oportuna declaración negativa.

Desde el final del ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2019 y hasta la fecha del presente Documento de Registro, no se han producido cambios significativos en los resultados financieros de la Sociedad.

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

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

11. PREVISIONES O ESTIMACIONES DE BENEFICIOS

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

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

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

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

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

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

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

Se hace constar que ninguno de los miembros del Consejo de Administración se encuentra incurso en causa alguna de prohibición o incompatibilidad para el ejercicio del cargo de

consejero y, en particular, en ninguna de las previstas en el artículo 213 de la Ley de Sociedades de Capital o en cualquier otra normativa estatal o autonómica que resulte de aplicación.

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

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

D. Carlos Manuel Buesa Arjol

Fundador de la Sociedad en el año 2000, ha ejercido el cargo de Presidente del Consejo de Administración y Director General desde dicha época. Doctor en biología por la Universidad de Barcelona, fue investigador pos-doctoral becado por la Unión Europea e Investigador Senior en el Instituto Flamenco de Biotecnología (VIB). Ha cursado diversos programas avanzados de finanzas, desarrollo de negocio, comercio internacional y negociación. Asimismo, en 2005 cursó Estudios de Alta Dirección (PADE) en IESE. En los últimos años ha sido consejero de diferentes compañías biotecnológicas y es socio fundador de MENDELION LIFESCENCES, S.L. Fue el primer Presidente de la Asociación Catalana de Bioempresas (CataloniaBio) y ha sido vocal y Vicepresidente en representación de ORYZON en la Junta Directiva de la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO), en varios mandatos hasta diciembre del año 2019. Finalmente, en la actualidad es miembro del Consejo de Administración de INVEREADY SEED CAPITAL y de INVEREADY BIOTECH desde el 7 de septiembre de 2008 y 10 de octubre de 2012, respectivamente. Ha obtenido el Diploma IC-A del Buen Gobierno Corporativo del Instituto de Consejeros Administradores de España.

Dña. Tamara Maes

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

D. José María Echarri Torres

Licenciado en Economía y Ciencias Actuariales y Financieras por la Universidad de Barcelona, y Master en Dirección Financiera por ESADE, ejerció como Director Financiero de ORYZON de 2003 a 2007, previamente fue el responsable del primer programa integral de creación de empresas tecnológicas desarrollado por una administración española. Actualmente es Consejero Delegado de INVEREADY ASSET MANAGEMENT, S.G.E.I.C., S.A. y Presidente del Grupo Financiero Inveready, compañías de las que ha sido socio fundador, siendo actualmente su máximo accionista. Participa como miembro del Consejo de Administración de más de treinta (30) compañías, en su mayoría del ámbito tecnológico, como MASMÓVIL IBERCOM, S.A. (compañía que cotiza en el Mercado Continuo de la que es Vice Presidente),

AGILE CONTENTS, S.L. (cotizada en el MAB), ORYZON GENOMICS (cotizada en el continuo), ATRYS HEALTH (cotizada en el MAB), PALOBIOFARMA, S.L. o FERSA ENERGÍAS RENOVABLES, S.A. (cotizada en el mercado continuo); siendo en esta última sociedad consejero independiente y Presidente de la Comisión de Auditoría.

D. Antonio Fornieles Melero (Consejero Independiente y Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento)

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

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

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

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

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

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

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

D. Ramón Adell Ramón (Consejero Independiente y Presidente de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones)

Licenciado y Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales por la Universidad de Barcelona. Licenciado en Derecho por la Universidad de Barcelona. Auditor-Censor Jurado de Cuentas por el Instituto de Censores de Cuentas de España y Analista Financiero. Catedrático de Economía Financiera y Contabilidad en el Departamento de Empresa de la Universidad de Barcelona. A lo largo de su carrera profesional ha ocupado cargos directivos en diversas empresas, formando parte del equipo que promovió la creación y desarrollo de los Mercados de Futuros y Opciones en España. Ha publicado diversos libros y numerosos artículos sobre temas relacionados con la economía de la empresa y con la gestión directiva, y en 2017 fue

investido Académico de la Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras del Instituto de España.

Es miembro del Consejo de Administración de NATURGY ENERGY GROUP, S.A. desde junio de 2010 y Presidente de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, habiendo sido Presidente de la Comisión de Auditoría desde 2014 hasta 2018. Asimismo, es miembro del Consejo de Administración de POLNE, S.L., y FÉNIX DIRECTO, Compañía de Seguros y Reaseguros, S.A., así como miembro del Consejo Asesor de Planeta Formación y Universidades.

Dña. Isabel Aguilera Navarro (Consejera Independiente)

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

En la actualidad es consejera independiente de LAR España Real Estate SOCIMI, S.A., del Banco italiano Farmafactoring, de la mexicana CEMEX, de la marroquí HPS y de la Making Science, especialista en marketing digital. Es miembro del Consejo Asesor de Deusto Business School y de Human Age Institute (Grupo Manpower). Es ponente internacional con la Agencia de Conferenciantes Thinking Heads y es profesora asociada de ESADE.

Con anterioridad, ha sido miembro independiente del Consejo de Administración de INDRA, (de junio 2005 a junio 2017); BMN (Banco Marenostrom) de febrero 2013 a diciembre 2017, de Egasa sXXI (de Enero 2016 a Jun 2019), de AEGÓN España (2014-2016), del Consejo de Emergia Contact Center (2011-2016) y de Laureate INC (2002-2006) y de los consejos asesores de la patronal Farmaindustria (2009-2012), de Pelayo Mutua de Seguros (2008-2013), Oracle Iberia (2015-2017) y del Consejo Asesor de Ikor (2009-2012) y ha pertenecido al Consejo de la Asociación para el Progreso de Dirección (de 2002-2010), así como al Consejo Asesor Internacional del IE Business School (2005-2009) y ha sido Presidenta del Consejo Social de la Universidad de Sevilla (2011-2015).

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

D. Manuel López-Figueroa (Consejero Independiente y Consejero Coordinador)

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

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

determinantes neurobiológicos y genéticos de los trastornos del estado de ánimo y la esquizofrenia con el objetivo de desarrollar diagnósticos y nuevas dianas terapéuticas.

El Dr. López-Figueroa es responsable de planificar y dirigir varios aspectos del citado consorcio, incluyendo estrategia, I+D, legal (IP y contratos), alianzas estratégicas y financiero, para facilitar la comercialización de descubrimientos y financiar investigaciones adicionales.

El Dr. López-Figueroa tiene más de 25 años de experiencia en el campo de la neurociencia, ha ganado numerosos premios durante su carrera de investigación académica y ha publicado extensamente. Completó su trabajo postdoctoral en la Universidad de Michigan y en la Universidad de Copenhague, Dinamarca. El Dr. López-Figueroa recibió, a su vez, un doctorado en medicina y cirugía, y una maestría en biología molecular y celular por las universidades de Las Palmas y La Laguna, España, respectivamente.

El Dr. López-Figueroa es miembro del consejo de administración de Orfan Biotech (una subsidiaria de BridgeBio Pharma), IMIDomics y Zulia Biotech, y es consejero de Nina Capital y Global Neurohealth Ventures.

Miembros de los órganos de gestión o de supervisión

En el seno del Consejo de Administración de la Sociedad hay constituidas una Comisión de Auditoría y Cumplimiento y una Comisión de Nombramientos y Retribuciones, cuya descripción, composición y competencias se describe en el punto 14.3 del presente Documento de Registro.

Asimismo, la Sociedad cuenta con un Comité Científico Asesor Independiente. Dicho Comité no es un órgano de gobierno ni de supervisión, sino que se trata de un órgano meramente consultivo de apoyo al Consejo de Administración. El Comité Científico Asesor está compuesto por científicos independientes de reconocido prestigio en las áreas de actividad de la Sociedad y tiene por objeto la valoración del programa científico de ORYZON, su asesoramiento en partes concretas del mismo, la comparación con otros programas competitivos y la detección y consideración de otros posibles riesgos científicos que se vayan produciendo en el transcurso de la actividad de la Sociedad. Debido a la naturaleza de dicho Comité, su composición tiene carácter dinámico, puesto que debe contar con científicos especializados en el área de actividad en la que ORYZON esté desarrollando su *pipeline* en cada momento. Los gastos del Comité Científico Asesor para los ejercicios 2019, 2018 y 2017 y para el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020, no hay sido relevantes.

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

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

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

No aplicable al tratarse de una sociedad anónima.

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

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

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

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

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

A continuación, se describe brevemente, la preparación y experiencia profesional relevante de los actuales miembros de la alta dirección de la Sociedad. La preparación y experiencia profesional de aquellos miembros de la alta dirección que, a su vez, reúnen la condición de consejeros de la Sociedad se encuentra descrita en el punto 12.1.1 anterior.

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

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

Inició su carrera profesional en el área de la asesoría, auditoría y consultoría, para posteriormente especializarse en el control de gestión y en la dirección económica financiera en los sectores de maquinaria industrial y medioambiental (2007-2011) e industrial

farmacéutico (1993-2006). En este último sector ha ocupado el puesto de Financial Controller, de Controller Manager (BPA) y de Director Financiero (CFO) en SANDOZ INDUSTRIAL PRODUCTS, S.A. (NOVARTIS).

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

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

En la actualidad ostenta el cargo de vocal de la Junta Directiva de Emisores Españoles, asociación que representa más del 70% del mercado bursátil español y el 75% del IBEX35.

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

Licenciado en Veterinaria por la Universidad Autónoma de Barcelona (1982-87). Programa de Dirección General (PDG) por el IESE (2013-14), Master en Dirección y Administración de Empresas (MBA) por ESADE (1994-97), y Master en Documentación en el Centro de Estudios de Documentación y Patentes (1991-92).

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

Dña. Neus Virgili Bernadó (Directora de Propiedad Industrial)

Agente Europeo de Patentes cualificado, con más de veinte (20) años de experiencia en el campo de la propiedad industrial en el sector farmacéutico. Licenciada en Química Orgánica por la Universidad de Barcelona, empezó su carrera en el sector de la propiedad industrial en 1991 en J. URIACH Y COMPAÑÍA, S.A. (Grupo Uriach), donde se encargó de crear el Departamento de Patentes y se responsabilizó de todas las actividades de patentes de dicha sociedad hasta 2006.

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

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

D. Roger Bullock (Director Médico)

Completó su formación médica preclínica en el Keble College de la Universidad de Oxford, obteniendo una licenciatura en Ciencias Fisiológicas en 1978 (convertida en MA en 1985).

Completó su formación médica clínica en el hospital de St. Bartholomew en Londres, donde obtuvo la licenciatura en medicina y cirugía (MB.BS) en 1981.

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

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

Dña. Sonia Gutiérrez Bezón (Directora de Operaciones Clínicas)

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

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

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

Don. Michael Ropacki (Vicepresidente de Desarrollo Clínico y de Producto)

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

Brown, en Providence y en la Facultad de Medicina de la UCLA, Instituto de Neuropsiquiatría de Los Angeles.

Don. Jordi Xaus Pey (Vicepresidente de Portfolio Clínico e Innovación)

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

Tras un periodo como Profesor Asociado de Inmunología en la Universidad de Barcelona (2000-2001), se incorpora a Puleva Biotech SA como responsable del área de Inmunología, donde entre otros proyectos lidera el descubrimiento y desarrollo de la línea de probióticos Hereditum®. En 2007 se incorpora a Palau Pharma SA como Project Manager, donde tras una reorganización interna en 2012 asume las funciones de CSO. En Abril 2017 se incorpora a Oryzon Genomics como Alliance and Project Manager; posteriormente ha ocupado diversas posiciones hasta ser nombrado VicePresidente de Portfolio Clínico e Innovación en Enero 2020

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

A excepción de D. Carlos Manuel Buesa Arjol, Presidente del Consejo de Administración y Dña. Tamara Maes, miembro del Consejo de Administración de la Sociedad, que son pareja de hecho, no existe relación familiar alguna entre las personas mencionadas en este punto 12.1 de acuerdo con la definición de "familiares próximos" prevista en la normativa aplicable sobre operaciones vinculadas (Orden EHA/3050/2004, de 15 de septiembre, sobre la información de las operaciones vinculadas que deben suministrar las sociedades emisoras de valores admitidos a negociación en mercados secundarios oficiales).

12.1.6. En el caso de cada uno de los miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión del emisor y de las personas descritas en los puntos 12.1.2. y 12.1.4., datos sobre las cualificaciones y la experiencia pertinentes de gestión de esas personas, además de la siguiente información

En la siguiente tabla se indican, de conformidad con la información comunicada a estos efectos a la Sociedad, las empresas o asociaciones de las que las personas descritas en los puntos 12.1.2. y 12.1.4. del presente Documento de Registro han sido, en cualquier momento durante los cinco años anteriores a la fecha del presente Documento de Registro, miembros de los órganos de administración, de gestión o de supervisión, o socios, indicando si la persona de que se trate sigue siendo miembro de esos órganos, o socio:

<u>Nombre del Consejero/ Directivo</u>	<u>Actividades</u>
D. Carlos Manuel Buesa Arjol.....	Palobiofarma, S.L. - Socio (vigente) Mendelion Lifescience SL – Socio (vigente) Inveready Biotech II SCR – Consejero (vigente) Inveready Seed Capital SCR – Consejero (vigente)
Dña. Tamara Maes	Mendelion Lifesciences S.L. – Socio y administradora única (vigente) Palobiofarma S.L. – Socio (vigente)
D. José María Echarri Torres.....	Másmóvil Ibercom, S.A. - Vocal (Vigente) Audax Energía, S.A. - Vocal independiente y Presidente de la Comisión de Auditoría (vigente) ADL Bionatus, S.A. - Accionista (vigente) AB Biotics, S.A. - Vocal independiente (vigente) Atrys Health, S.L. - Vocal (vigente) Palobiofarma, SL - Vocal (vigente) Ability Pharmaceuticals, SL - Vocal (no vigente)

Nombre del Consejero/ Directivo	Actividades
	Avizorex Pharma, SL - Vocal (no vigente)
	VozTelecom Oigaa360, S.A. - Accionista (vigente)
	Agile Contents, S.L. - Vocal (vigente)
	Inveready Asset Management, S.G.E.I.C., S.A. - Vocal (vigente)
	INVEREADY CAPITAL COMPANY, S.L. - Presidente (vigente)
	Villa Andrea Properties, S.L. - Administrador Solidario (vigente)
	The Nimo's Holding, S.L. - Administrador (vigente)
	STAR PROPERTY MANAGEMENT, S.L. - Vocal (vigente)
	Palobiofarma, S.L. - Vocal (vigente)
	Advanced Market Discovery, S.L. - Vocal (no vigente)
	Transbiomed, S.L. - Vocal (no vigente)
	Proretina Therapeutics, S.L. - Vocal (no vigente)
	Neurotech Pharma, S.L. - Vocal (no vigente)
	Formune S.L. - Vocal (no vigente)
	Nanoscale Biomagnetics, S.L. - Vocal (no vigente)
	Inveready Seed Capital, S.C.R., S.A. - Presidente (vigente)
	Inveready Invierte Biotech II, S.C.R., S.A. - Consejero Delegado (vigente)
	Inveready First Capital II, S.C.R., S.A. - Vocal (vigente)
	INVEREADY VENTURE FINANCE I, SCR-PYME, S.A. - Consejero (vigente)
	INVEREADY VENTURE FINANCE II, S.C.R.-PYME, S.A. - Consejero (vigente)
	Inveready Convertible Finance I, F.C.R. - Presidente (vigente)
	Inveready Convertible Finance Capital, S.C.R., S.A. - Vocal (vigente)
	Inveready Biotech III, S.C.R., S.A. - Presidente (vigente)
	Inveready Biotech III Parallel, S.C.R., S.A. - Presidente (vigente)
	Inveready Evergreen, S.C.R., S.A.U. - Administrador Solidario (vigente)
	Interiorvista, S.L. - Vocal (no vigente)
	Inveready GP Holding, S.C.R., S.A. - Administrador Solidario (vigente)
	Easo Ventures, S.C.R., S.A. - Vocal (vigente)
	Laboratorios Reig Jofre, S.A. - Accionista (vigente)
	Senior Telecom, S.L. - Presidente (vigente)
	Xfera Finance, EFC, SA Vocal (Vigente)
D. Antonio Fornieles Melero	Registro de Expertos Contables - Presidente del Consejo Directivo (no vigente)
	Abengoa S.A. - Presidente (no vigente)
	KPMG Auditores S.L. - Socio (no vigente)
	Pegasus Aviación, S.A. - Presidente – (vigente)
D. Ramón Adell Ramón	Naturgy Energy Group, S.A. - Consejero Coordinador y Presidente de la CNR (vigente)
	Fénix Directo, Compañía de Seguros y ReaseguroS, S.A. - Consejero Independiente y Presidente de la Comisión de Auditoría (vigente)
	Polne, S.L. - Consejero Independiente (vigente)
	Gabesade, S.L. - Administrador (vigente)
	GrupadE, S.L. - Administrador (vigente)
	Fundación Cede-Confederación Española de Directivos y Ejecutivos - Patrono (vigente)
	Intermas Nets, S.A. - Consejero Dominical (no vigente)
Dña. Isabel Aguilera Navarro.....	Indra - Consejera Independiente (no vigente)
	BMN Banco - Consejera Independiente (no vigente)
	Aegon España - Consejera Independiente (no vigente)
	Luckia Gaming Group - Consejera Independiente (no vigente)
	Banca Farmafactoring - Consejera Independiente (vigente)
	Lar España Socimi - Consejera Independiente (vigente)
	HPS (Hightech Payment Systems) - Consejera Independiente (vigente)
	Cemex - Consejera Independiente (vigente)
	Making Science – Consejera Independiente (vigente)
	Laureate, Inc. – Consejera Independiente (no vigente)
D. Manuel López-Figueroa	Bay City Capital - Director Ejecutivo - (vigente)
	IMIDomics - Vocal - (vigente)
	Orfan Biotech - Vocal - (vigente)
	Zulia Biotech - Vocal - (vigente)
	Nina Capital - Consejero - (vigente)
	Global Neurohealth Ventures - Consejero - (vigente)
D. Enric Rello Condomines	Activae business consulting AIE – Socio (vigente)
D. Emili Torrell Cortada	--

Nombre del Consejero/ Directivo	Actividades
D. Michael Ropacki	Strategic Global Research & Development (SGR&D) - President & Principal Scientist (vigente) Amarantus Bioscience – Chief Medical Adviser (no vigente) Clinical Development, MedAvante-ProPhase – Senior Vice President (no vigente) Ultragenyx Pharmaceutical – Executive Medical Director (no vigente) Janssen Research & Development – Director, Clinical Research Neuroscience (no vigente)
Dña. Neus Virgili Bernadó	--
D. Roger Bullock	--
Dña. Sonia Gutiérrez Bezón	--

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

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

Datos de cualquier quiebra, suspensión de pagos, liquidación o empresa sometida a administración judicial con respecto a las personas contempladas en los puntos 12.1.2. y 12.1.4. que actuaran en una o varias de esas capacidades durante al menos los cinco años anteriores:

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

Datos de cualquier incriminación pública oficial y/o sanciones que involucren a esas personas por parte de autoridades estatutarias o reguladoras (incluidos organismos profesionales designados) y si esas personas han sido inhabilitadas alguna vez por un tribunal para actuar como miembro de los órganos de administración, de gestión o de supervisión de un emisor o para gestionar los asuntos de algún emisor durante al menos los cinco años anteriores:

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

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

Durante el periodo comprendido por la información financiera histórica y hasta la fecha de registro del presente documento y, según la información proporcionada a la Sociedad, ni los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad o de los órganos de gestión y de supervisión, ni los directivos que se mencionan en el punto 12.1. del presente Documento de Registro tienen conflicto de interés alguno entre sus deberes con la Sociedad y sus intereses

privados o de cualquier otro tipo, ni realizan, actividades por cuenta propia o ajena, del mismo, análogo o complementario género de actividad del que constituye el objeto social de la Sociedad según lo previsto en el artículo 229 de la Ley de Sociedades de Capital distintos de los que se indican a continuación, sin que ninguno de los miembros del Consejo de Administración haya comunicado a la Sociedad la existencia de conflictos de interés:

Administrador	Sociedad	Sector	% participación directa	% participación indirecta	Cargo	Vigencia
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	PALOBIOFARMA, S.L.	Bioteconológico	0,252	-	Socio	Sí
	MENDELION LIFESCIENCES, S.L.	Investigación científica y técnica	32,00	-	Socio	Sí
Dña. Tamara Maes	PALOBIOFARMA, S.L.	Bioteconológico	0,252	-	Socia	Sí
	MENDELION LIFESCIENCES, S.L.	Investigación científica y técnica	43,833	-	Vocal	Indefinida
D. José María Echarri	PALOBIOFARMA, S.L.	Bioteconológico	-	1,25	Vocal	Indefinida
	ATRY'S HEALTH, S.L.	Biomédica	-	0,90	Vocal	24/05/2022
	ABILITY PHARMACEUTICALS, S.L.	Biofarmacéutica	-	0,96	Vocal	Indefinida
	LABORATORIOS OJER PHARMA S.L.		-	0,26	Vocal	Sí
	ADVANCED MARKET DISCOVERY, S.L.		-	1,06	Vocal	Sí
	AVIZOREX PHARMA, S.L.		-	0,46	Vocal	Sí
	MEDIBIOFARMA, S.L.		-	0,05	Vocal	Sí
	SPYRAL THERAPEUTICS, INC		-	0,05	Vocal	Sí
VIVEBIOTECH		-	0,05	Vocal	Sí	

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

Por otro lado, la Sociedad no tiene constancia de la existencia de restricciones acordadas por las personas mencionadas en el punto 12.1 del presente Documento de Registro sobre la disposición en un determinado periodo de tiempo de su participación en ORYZON ni de ninguna otra limitación temporal a la transmisibilidad de las acciones de la Sociedad.

13. REMUNERACIÓN Y PRESTACIONES DE CONSEJEROS Y ALTOS DIRECTIVOS

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

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

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 40 de los Estatutos Sociales y en el artículo 23 del Reglamento del Consejo de Administración de la Sociedad, el cargo de miembro del Consejo de Administración será retribuido. Los consejeros tendrán derecho a obtener la retribución que se fije por la Junta General de Accionistas.

El importe máximo de la retribución que puede satisfacer la Sociedad al conjunto de consejeros no excederá de la cantidad que a tal efecto determine la Junta General, con arreglo a lo previsto en la Ley de Sociedades de Capital, los presentes Estatutos Sociales, el Reglamento de la Junta General y el Reglamento del Consejo de Administración. Este importe máximo permanecerá vigente en tanto la Junta General no apruebe su modificación.

De esta forma, la retribución de los consejeros en su condición de tales consistirá en una cantidad fija, que será determinada anualmente de forma individual por la Junta General de la Sociedad para el ejercicio social en el que se adopte (la "**Retribución Fija**") y que permanecerá vigente en tanto no se apruebe su modificación. Dicha Retribución Fija estará compuesta por: (i) una asignación fija por el mero ejercicio del cargo; (ii) una asignación fija por pertenencia, en su caso, a las Comisiones existentes; (iii) una asignación fija por el desempeño de cargos (Presidencia y/o Vicepresidencia) en el Consejo de Administración y Comisiones, no pudiendo ser cumulativas las retribuciones establecidas en los apartados (ii) y (iii), percibiéndose, en su caso, exclusivamente la mayor de ellas; y (iv), en su caso, las indemnizaciones por cese pactadas con los consejeros.

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

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

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

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

Asimismo, los consejeros podrán ser retribuidos mediante la entrega de acciones o de opciones sobre acciones, o mediante sistemas retributivos vinculados al valor de las acciones, siempre y cuando esta remuneración sea previamente aprobada por la Junta General. El acuerdo deberá incluir el número máximo de acciones que se podrán asignar en cada ejercicio a este sistema de remuneración, el precio de ejercicio o el sistema de cálculo del precio de ejercicio de las opciones sobre acciones, el valor de las acciones que, en su caso, se tome como referencia, el plazo de duración del plan, y cuantas condiciones estime oportunas.

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

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

La remuneración de los consejeros deberá en todo caso guardar una proporción razonable con la importancia de la Sociedad, la situación económica que tuviera en cada momento y los estándares de mercado de empresas comparables. El sistema de remuneración establecido deberá estar orientado a promover la rentabilidad y sostenibilidad a largo plazo de la Sociedad e incorporar las cautelas necesarias para evitar la asunción excesiva de riesgos y la recompensa de resultados desfavorables.

De conformidad con lo establecido en el artículo 529 novodecies de la Ley de Sociedades de Capital, la Junta General de ORYZON celebrada el 2 de septiembre de 2020 aprobó modificar la Política de Remuneraciones de los consejeros del Emisor, que se mantendrá en vigor hasta 2021 y que fue puesta a disposición de los accionistas de la Sociedad con ocasión de la convocatoria de dicha Junta General y que se encuentra disponible en la página web corporativa de ORYZON (www.oryzon.com*).

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

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

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

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

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

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

- La retribución, en cuanto a su estructura y cuantía global, debe cumplir con las mejores prácticas y ser competitiva en relación con otras entidades comparables para poder así atraer, retener y motivar a los mejores profesionales;
- La retribución debe establecerse con criterios objetivos relacionados con el desempeño individual de los consejeros ejecutivos y la consecución de los objetivos empresariales de la Sociedad;
- El componente variable anual se debe ligar a la consecución de objetivos concretos y cuantificables, alineados con el interés social, con sistemas de control y medición que determinen la percepción de la retribución variable en función de evaluaciones que midan el desempeño individual y la contribución personal a la consecución de los objetivos fijados;
- Se deben incorporar sistemas de retribución variable a medio/largo plazo de carácter plurianual que fomenten la consecución sostenida de objetivos en el tiempo y la retención de las personas clave;
- La configuración del paquete retributivo estará integrada por un conjunto de instrumentos que, tanto en su contenido (dineraria y no dineraria), horizonte temporal (corto, medio y largo plazo), seguridad (fija y variable) y objetivo, permitan ajustar la retribución a las necesidades tanto de la Sociedad como de sus profesionales;
- Asegurar el alineamiento con los accionistas fomentando la tenencia de acciones;

- Mantener alineada la Política de Remuneraciones de los consejeros ejecutivos y la de la alta dirección; e
- Incorporar en los contratos una cláusula que permita a la Sociedad sujetar el pago de una parte de la retribución variable devengada a la no concurrencia de determinadas circunstancias determinadas por el Consejo de Administración de la Sociedad.

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

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

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

Las Juntas Generales de accionistas celebradas el 14 de junio de 2017, 4 de abril de 2018, 13 de mayo de 2019 y 2 de septiembre de 2020, fijaron la retribución del Consejo de Administración para los ejercicios 2017, 2018, 2019 y 2020, respectivamente, en la cantidad máxima de 525.000 euros para cada uno de dichos ejercicios.

La retribución efectivamente percibida por los miembros del Consejo de Administración de la Sociedad en los ejercicios 2017, 2018 y 2019 ascendió a 456.900 euros, 329.346 euros y 292.251 euros, respectivamente, excluidos los sueldos de los consejeros ejecutivos.

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

Retribución fija:

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

El Presidente Ejecutivo percibió como retribución fija bruta anual en 2019 la cantidad de 284.626 euros, distribuida y abonada en doce (12) mensualidades iguales, a final de cada mes. Conforme a su contrato, en adelante, dicha cantidad será actualizada anualmente por acuerdo del Consejo de Administración, actualización que en ningún caso podrá ser inferior a la que operaría en función del IPC anual que corresponda.

Por su parte, la consejera ejecutiva percibió como retribución fija bruta anual en 2019 la cantidad de 198.225 euros, distribuida y abonada en doce (12) mensualidades iguales, a final

de cada mes. Conforme a su contrato, en adelante, dicha cantidad será actualizada anualmente por acuerdo del Consejo de Administración, actualización que en ningún caso podrá ser inferior a la que operaría en función del IPC anual que corresponda.

Retribución variable anual:

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

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

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

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

Las ponderaciones de los diferentes objetivos difieren entre el sistema del Presidente Ejecutivo y la Consejera Ejecutiva, siendo para el ejercicio 2020, en relación con el Presidente Ejecutivo, la siguiente:

- 45% resultados clínicos
- 50% objetivos financieros
- 5% reforma del Consejo Científico Asesor de la Sociedad.

El cumplimiento de los objetivos de los consejeros ejecutivos será evaluado por la Comisión de Nombramientos y Retribuciones. Adicionalmente, en el caso de que se produzca un evento material adverso, el Consejo de Administración podrá decidir reducir o no realizar los pagos variables.

El Presidente Ejecutivo y la consejera ejecutiva percibieron como retribución variable bruta anual en 2019 la cantidad de 128 y 45 miles de euros, respectivamente.

Retribución variable a largo plazo:

Los consejeros ejecutivos de ORYZON podrán ser beneficiarios de sistemas de retribución a largo plazo que tengan por objeto la creación de valor para la Sociedad, y que se instrumenten mediante pagos en metálico y/o mediante entrega de acciones o de derechos

sobre ellas, así como de cualquier otro sistema retributivo que esté referenciado a la creación de valor de ORYZON.

La decisión de conceder retribuciones vinculadas a acciones de ORYZON corresponde a la Junta General, a propuesta del Consejo de Administración, formulada previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.

En este sentido, siguiendo las recomendaciones de buen gobierno, ORYZON, como herramienta para garantizar el cumplimiento de su plan estratégico, ha aprobado en su Junta General de Accionistas de 2 de septiembre de 2020 un sistema retributivo plurianual para el Presidente Ejecutivo con las siguientes finalidades:

- Mejorar el valor de la Sociedad y de sus acciones.
- Inscribir la evaluación de los resultados en un marco plurianual para garantizar que el proceso de evaluación se asienta en los resultados a largo plazo, y que el pago efectivo de los componentes de la remuneración basados en resultados se escalona a lo largo de un período que tenga en cuenta el ciclo económico subyacente de la Sociedad y sus riesgos empresariales.
- Alinear sus intereses con los de los accionistas en el medio y largo plazo.

Este Plan tiene por objeto permitir al Presidente Ejecutivo obtener un incentivo en metálico (el "**Incentivo**"), vinculado al valor de la Sociedad, en función del cumplimiento de los objetivos establecidos al efecto o ante la consecución de un hito estratégico durante la vigencia del Plan.

La concesión del Incentivo se realiza en forma de "*Performance Units*", vinculadas al valor de cotización de la acción de ORYZON en cada momento, y tendrá una duración total de tres (3) años, correspondientes al periodo 2020-2022.

La liquidación del Incentivo que, en su caso, corresponda se realizará en metálico, en función del valor de la acción de ORYZON en la fecha de finalización del Plan. Dicha liquidación se realizará en los tres meses siguientes a la fecha de finalización del Plan, en el año 2023, o en los tres meses siguientes a la fecha de liquidación anticipada en caso de consecución de uno de los hitos estratégicos definidos por ORYZON a efectos del Plan.

La concesión inicial del Presidente Ejecutivo al amparo del Plan equivale al 120% de su retribución fija anual para 2020. En este sentido, el Presidente Ejecutivo, ante un escenario de cumplimiento máximo de objetivos, tendría derecho a consolidar un incentivo total equivalente al 120% de las *Performance Units* concedidas al inicio del Plan, cuya liquidación se realizará en metálico conforme al valor de las acciones de la Sociedad en dicho momento.

A estos efectos, se ha incluido un factor de gobernanza que limita económicamente el incentivo en proporción a su concesión inicial, ante una eventual revalorización de la acción en el mercado bursátil. En el caso del Presidente Ejecutivo, dicho factor de gobernanza asciende a cuatro (4) veces su retribución fija anual para 2020.

El importe del Incentivo en metálico que se entregará al Presidente Ejecutivo al finalizar el Plan dependerá del cumplimiento de las siguientes tres condiciones:

- (a) Que esté en activo en ORYZON, en la fecha de finalización del Plan; salvo determinadas excepciones.
- (b) Que se cumplan los umbrales mínimos de los objetivos corporativos definidos a los que se vincula el Incentivo; salvo determinadas excepciones.
- (c) Que al vencimiento del Plan, ORYZON disponga de tesorería por un periodo superior a un año.

La consecución de los objetivos corporativos a los que se vincula el Incentivo se medirá a través de parámetros identificables y cuantificables. El importe del Incentivo a liquidar dependerá de los siguientes objetivos con la misma ponderación:

- Haber conseguido en los tres (3) años de duración del Plan un determinado nivel de ingresos por licencias o ampliaciones de capital.
- Cumplimiento de los objetivos del año uno (1) del Plan.
- Cumplimiento de los objetivos del año dos (2) del Plan.
- Cumplimiento de los objetivos del año tres (3) del Plan.
- En su caso, salida al NASDAQ antes de la finalización del Plan con un determinado valor bursátil el primer día de cotización.
- Valoración cualitativa del período por parte del Consejo de Administración a propuesta de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones.

En el caso en que en la fecha de abono ORYZON no cuente con tesorería por un periodo superior a un año, la percepción del incentivo quedará sujeta a una cláusula de diferimiento de hasta seis meses de duración. Si a la finalización de los seis meses posteriores a la fecha de abono prevista del Incentivo, ORYZON sigue sin cumplir este parámetro financiero, el Presidente Ejecutivo perderá todos sus derechos en el Plan, no teniendo derecho a percibir Incentivo alguno.

El Plan tiene carácter extraordinario y se implanta por la exclusiva voluntad unilateral de la Sociedad, extinguiéndose automáticamente una vez transcurrido el periodo de tiempo para el cual se implanta.

Sin perjuicio de lo anterior, el Consejo de Administración o, en su caso, la Junta General de Accionistas, podrán aprobar otros incentivos plurianuales que consideren oportunos a efectos de alinear la retribución de los consejeros ejecutivos con la sostenibilidad de la Compañía en el largo plazo.

Remuneraciones devengadas por los altos directivos de la Sociedad

Las remuneraciones de los altos directivos de la Sociedad, excluidas las retribuciones en concepto de miembros del Consejo de Administración, devengadas en los ejercicios 2019, 2018 y 2017 ascendieron para D. Carlos Buesa a 413.356, 335.503 y 335.776 euros, respectivamente, y para Dña. Tamara Maes a 243.474, 235.798 y 219.755 euros, respectivamente.

A continuación, se incluye un cuadro que detalla el desglose de las remuneraciones devengadas por la dirección de la Sociedad, que no son miembros del Consejo de Administración, durante los ejercicios 2019, 2018 y 2017:

Concepto	Ejercicio		
	2019	2018	2017
Retribución	999.571	723.117	566.267
Fija	905.314	636.472	522.395
Variable	94.257	86.645	43.872
Especie	3.156	3.156	2.618
Stock Options	0	0	11.880
Total	1.002.727	726.273	580.765

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

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

14. PRÁCTICAS DE GESTIÓN

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

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

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

Nombre	Fecha primer nombramiento	Fecha último nombramiento	Fecha de terminación de su mandato
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	20/02/2002	02/09/2020	02/09/2024
Dña. Tamara Maes	20/02/2002	02/09/2020	02/09/2024
D. José María Echarri Torres	20/02/2002	02/09/2020	02/09/2024
D. Antonio Fornieles Melero	03/11/2015	02/09/2020	02/09/2024
D. Ramón Adell Ramón	03/11/2015	02/09/2020	02/09/2024
Dña. Isabel Aguilera Navarro	03/11/2015	02/09/2020	02/09/2024
D. Manuel López-Figueroa	11/05/2020	02/09/2020	02/09/2024

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por otra parte, la consejera ejecutiva tendría derecho a la indemnización indicada en el párrafo anterior en caso de que ésta decidiera rescindir su contrato unilateralmente como consecuencia de un cambio de control (cualquiera que sea su forma) o modificación de la titularidad accionarial actual de la Sociedad, que suponga un cambio de control de la misma,

sin perjuicio del pacto de accionistas suscrito, así como en el caso de extinción del contrato por decisión unilateral de ésta si la decisión de resolver dicha relación se basara en un incumplimiento grave o culpable de ORYZON respecto a las obligaciones contraídas y referentes a su puesto o se produjese una reducción sustancial de las funciones o poderes de aquélla.

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

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

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

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

14.3.1. Comisión de Auditoría y Cumplimiento

Las reglas de organización y funcionamiento de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, que se describen a continuación, están recogidas en el artículo 42 de los Estatutos Sociales de la Sociedad y en el artículo 28 y en el artículo 28 bis del Reglamento del Consejo de Administración. La Comisión de Auditoría y Cumplimiento ha mantenido en el año 2019 seis (6) reuniones.

Composición

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

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

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

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

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

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

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

Funcionamiento

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

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

- Para el mejor cumplimiento de sus funciones y de los objetivos asignados a la misma de forma eficiente, ésta contará con los recursos necesarios para el cumplimiento satisfactorio de éstas, que serán facilitados por la Sociedad, la Comisión de Auditoría y Cumplimiento podrá recabar el asesoramiento de expertos externos en materia legal, contable, de valoración, riesgos o de cualquier otra naturaleza, cuando lo juzgue necesario. A su vez, podrá convocar a cualquier empleado o directivo de la Sociedad, e incluso disponer que comparezca sin presencia de ningún otro directivo. En este sentido, la asistencia de éstos o de otras personas a las reuniones de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento deberá ir precedida de una invitación remitida por el Presidente de ésta y limitarse únicamente a aquellos puntos del orden del día para los que sean convocados. Asimismo, la Comisión de Auditoría y Cumplimiento establecerá un plan de trabajo anual en el que se incluya, entre otros, un calendario anual de reuniones, la planificación de éstas y vías de comunicación periódica con los directivos de la Sociedad, el Director de Auditoría Interna y el auditor de cuentas y la previsión, en la medida en que sea posible, de la necesidad de contar con expertos externos que asesoren en el desarrollo de alguna de las funciones de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento. Al llevar a cabo la planificación de las reuniones de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento se deberá tener en cuenta que los miembros de ésta tienen responsabilidades fundamentalmente de supervisión y asesoramiento, sin que deban intervenir en la ejecución o gestión, propias de la dirección y de los órganos ejecutivos de la Sociedad.
- Los miembros de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento realizarán un adecuado cuestionamiento de los datos, de los procesos de evaluación y de las conclusiones previas alcanzadas por los ejecutivos y directivos de la Sociedad. Ello implica una actitud crítica, no aceptando de forma automática la opinión de los mismos, tomando razón de los argumentos a favor y en contra y formando una posición propia, tanto a nivel individual, de cada uno de sus miembros, como en su conjunto. Asimismo, deberán actuar con independencia de criterio y de acción y deberán llevar a cabo su trabajo con la máxima diligencia y competencia profesional posible. En particular, la asistencia a las reuniones de dicha comisión estará precedida de la dedicación suficiente de sus miembros a analizar y evaluar la información recibida, que será puesta a disposición de éstos por el Presidente de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, con la colaboración del Secretario, con la antelación suficiente a cada reunión para que puedan analizarla y preparar la sesión correctamente, salvo que la reunión se hubiera constituido o hubiera sido excepcionalmente convocada por razones de urgencia.
- El Consejo de Administración podrá acordar el desarrollo de la tarea de auditoría interna por un responsable específico. En tal supuesto, designará un Director de Auditoría Interna y responsable de ésta función, atendiendo a sus conocimientos y experiencia en materia de contabilidad, auditoría o gestión de riesgos. En dicho caso, el Director de Auditoría Interna deberá: (i) presentar a la Comisión de Auditoría y Cumplimiento un plan de trabajo e informarle directamente de las incidencias que se sucedan en su desarrollo; y (ii) al finalizar cada ejercicio presentará ante dicha Comisión de Auditoría y Cumplimiento un informe anual de sus actividades.

Funciones

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

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

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

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

1. En relación con los sistemas de información y control interno:

- Supervisar el proceso de elaboración y la integridad de la información financiera relativa a la Sociedad y, en su caso, al grupo, revisando el cumplimiento de los requisitos normativos, la adecuada delimitación del perímetro de consolidación y la correcta aplicación de los criterios contables.
- Velar por la independencia de la unidad que asume la función de auditoría interna, en su caso; proponer la selección, nombramiento, reelección y cese del responsable del servicio de auditoría interna; proponer el presupuesto de ese servicio; aprobar la orientación y sus planes de trabajo, asegurándose de que su actividad esté enfocada principalmente hacia los riesgos relevantes de la Sociedad; recibir información periódica sobre sus actividades; y verificar que la alta dirección tenga en cuenta las conclusiones y recomendaciones de sus informes.
- Establecer y supervisar un mecanismo que permita a los empleados comunicar, de forma confidencial y, si resulta posible y se considera apropiado, anónima, las irregularidades de potencial trascendencia, especialmente financieras y contables, que adviertan en el seno de la empresa.

2. En relación con el auditor externo:

- En caso de renuncia del auditor externo, examinar las circunstancias que la hubieran motivado.
- Velar que la retribución del auditor externo por su trabajo no comprometa su calidad ni su independencia.
- Supervisar que la Sociedad comunique como hecho relevante a la CNMV el cambio de auditor y lo acompañe de una declaración sobre la eventual existencia de desacuerdos con el auditor saliente y, si hubieran existido, de su contenido.

- Asegurar que el auditor externo mantenga anualmente una reunión con el pleno del consejo de administración para informarle sobre el trabajo realizado y sobre la evolución de la situación contable y de riesgos de la Sociedad.
 - Asegurar que la Sociedad y el auditor externo respetan las normas vigentes sobre prestación de servicios distintos a los de auditoría, los límites a la concentración del negocio del auditor y, en general, las demás normas sobre independencia de los auditores.
3. La evaluación de todo lo relativo a los riesgos no financieros de la empresa-incluyendo los operativos, tecnológicos, legales, sociales, medio ambientales, políticos y reputacionales.

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

14.3.2. Comisión de Nombramientos y Retribuciones

Las reglas de organización y funcionamiento de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, que se describen a continuación, están recogidas en el artículo 43 de los Estatutos Sociales de la Sociedad y en el artículo 26 y en el artículo 27 del Reglamento del Consejo de Administración. La Comisión de Nombramientos y Retribuciones ha mantenido en el año 2019 ocho (8) reuniones.

Composición

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

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

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

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

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

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

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

Funcionamiento

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 43 de los Estatutos Sociales y en los artículos 26 y 27 del Reglamento del Consejo de Administración, las reglas de funcionamiento de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones pueden resumirse como sigue:

- La Comisión de Nombramientos y Retribuciones se reunirá de ordinario trimestralmente. Asimismo, se reunirá cada vez que la convoque su Presidente, que deberá hacerlo siempre que el Consejo de Administración o su Presidente solicite la emisión de un informe o la adopción de propuestas y, en cualquier caso, siempre que resulte conveniente para el correcto desarrollo de sus funciones.
- La Comisión de Nombramientos y Retribuciones deberá dar cuenta de su actividad y responder del trabajo realizado ante el primer pleno del Consejo de Administración posterior a sus reuniones. Asimismo, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones deberá levantar acta de sus reuniones, de las que remitirá copia a todos los miembros del Consejo de Administración. Este deliberará sobre las propuestas e informes que la Comisión le presente.
- La Comisión de Nombramientos y Retribuciones quedará válidamente constituida cuando concurren, presentes o representados, la mitad más uno de sus miembros. Salvo que la Ley de Sociedades de Capital, los Estatutos Sociales o el Reglamento del Consejo de Administración establecieran otra cosa en función de la naturaleza de los acuerdos a adoptar, los acuerdos de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones se adoptarán con el voto favorable de más de la mitad de sus miembros, presentes o representados en la reunión. En caso de empate, el Presidente de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones tendrá el voto de calidad.
- Para el mejor cumplimiento de sus funciones, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones podrá recabar el asesoramiento de expertos externos cuando lo juzgue necesario.
- La solicitud de información a la Comisión de Nombramientos y Retribuciones será formulada por el Consejo de Administración o su Presidente.
- Cualquier consejero podrá solicitar de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones que tome en consideración, por si los considerara idóneos, potenciales candidatos para cubrir vacantes de consejero. Asimismo, la Comisión de Nombramientos y Retribuciones deberá considerar las sugerencias que le hagan llegar los miembros del Consejo de Administración, los directivos o los accionistas de la Sociedad.

Funciones

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

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

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

- Proponer al Consejo de Administración las condiciones básicas de los contratos de los altos directivos.
- Comprobar la observancia de la Política de Remuneraciones establecida por la Sociedad.
- Revisar periódicamente la política de remuneraciones aplicada a los consejeros y altos directivos, incluidos los sistemas retributivos con acciones y su aplicación, así como garantizar que su remuneración individual sea proporcionada a la que se pague a los demás consejeros y altos directivos de la Sociedad.

- Velar por que los eventuales conflictos de intereses no perjudiquen la independencia del asesoramiento externo prestado a la comisión.
- Verificar la información sobre remuneraciones de los consejeros y altos directivos contenida en los distintos documentos corporativos, incluido el informe anual sobre remuneraciones de los consejeros.
- La supervisión del cumplimiento de los códigos internos de conducta y de las reglas de gobierno corporativo de la Sociedad.
- La supervisión de la estrategia de comunicación y relación con accionistas e inversores, incluyendo los pequeños y medianos accionistas.
- La evaluación periódica de la adecuación del sistema de gobierno corporativo de la Sociedad, con el fin de que cumpla su misión de promover el interés social y tenga en cuenta, según corresponda, los legítimos intereses de los restantes grupos de interés.
- La revisión de la política de responsabilidad corporativa de la Sociedad, velando por que esté orientada a la creación de valor.
- El seguimiento de la estrategia y prácticas de responsabilidad social corporativa y la evaluación de su grado de cumplimiento.
- La supervisión y evaluación de los procesos de relación con los distintos grupos de interés.

La coordinación del proceso de reporte de la información no financiera y sobre diversidad, conforme a la normativa aplicable y a los estándares internacionales de referencia.

14.4. Declaración sobre si el emisor cumple el régimen o regímenes de gobernanza corporativa aplicables al emisor. En caso de que el emisor no cumpla ese régimen, debe incluirse una declaración al respecto, así como una explicación de los correspondientes motivos.

ORYZON cumple con la normativa vigente en materia de gobierno corporativo que le es aplicable. La Sociedad da cuenta del grado de cumplimiento de las recomendaciones anualmente en el Informe Anual de Gobierno Corporativo. De conformidad con el Informe Anual de Gobierno Corporativo correspondiente al ejercicio 2019, que se incorpora por referencia al presente documento, del total de las sesenta y cuatro (64) recomendaciones del Código de Buen Gobierno, en el momento de la publicación de dicho informe, la Sociedad cumplía treinta y nueve (39) recomendaciones, doce (12) no le eran aplicables (recomendaciones 2, 10, 11, 19, 23, 24, 28, 37, 38, 48, 52 y 62), siete (7) cumplía parcialmente (recomendación 4, 5, 20, 36, 46, 54 y 55) y seis (6) recomendaciones se explicaban (recomendaciones 7, 16, 59, 61, 63 y 64).

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

- Recomendación 4, relativa a la política de comunicación y contactos con accionistas, inversores institucionales y asesores de voto: la Sociedad cumple parcialmente la citada recomendación puesto que, si bien se rige por los principios de: (i) transparencia, garantizando un trato semejante a los accionistas que se encuentran en la misma

posición; (ii) desarrollo de canales de información; y (iii) cumplimiento normativo, dada su capitalización y características, por el momento no considera necesario formalizar una política específica y proceder a su publicación. A su vez, y en aras del principio de transparencia, la Sociedad insertó notas de prensa y presentaciones corporativas para general conocimiento de sus accionistas en su página web corporativa (www.oryzon.com*) a lo largo del año.

- Recomendación 5, relativa a la propuesta de delegación de facultades para emitir acciones o valores convertibles con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe que no supere el 20% del capital en el momento de la delegación, la Sociedad cumple parcialmente puesto que, durante el único aumento de capital que tuvo lugar en el ejercicio 2019, el Consejo de Administración empleó una delegación de facultades de la Junta General que estaba limitada a un importe no superior al 50% del capital en el momento de la delegación. Adicionalmente, durante el citado aumento de capital con exclusión del derecho de suscripción preferente, la Sociedad publicó inmediatamente en su página web corporativa (www.oryzon.com*) los informes relativos a dicha exclusión, a los que hace referencia la legislación mercantil. No obstante, y aun cuando la Junta General Ordinaria de 13 de mayo de 2019 aprobó una delegación de facultades, para emitir acciones o valores convertibles con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe superior al 20% del capital en el momento de la citada delegación, el único aumento que tuvo lugar durante el ejercicio 2019 fue inferior al 20% del capital social.
- Recomendación 7, relativa a la transmisión en directo, a través de su página web, de la celebración de las Juntas Generales de accionistas: la Sociedad no retransmite en directo la celebración de las Juntas Generales dado su tamaño y capitalización.
- Recomendación 16, relativa al porcentaje de consejeros dominicales sobre el total de consejeros no ejecutivos: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que el porcentaje de consejeros dominicales sobre el total de consejeros no ejecutivos de ORYZON es mayor que la proporción existente entre el capital de la Sociedad representado por dichos consejeros y el resto del capital, como consecuencia de la designación en el año 2015 de diversos consejeros bajo una estructura previa a los aumentos de capital llevados a término con posterioridad a dicha designación. Asimismo, dada la reducida capitalización de la Sociedad y teniendo en cuenta que la mayoría de miembros del Consejo de Administración son consejeros independientes (4 Consejeros independientes sobre un total de 7), no se considera necesario por el momento incrementar el número de consejeros no ejecutivos y no dominicales para cumplir con la citada recomendación, al considerarse debidamente representados los intereses de los accionistas minoritarios.
- Recomendación 20, relativa a la dimisión de los consejeros dominicales cuando el accionista a quien representen transmita íntegramente su participación accionarial o rebaje su participación accionarial hasta un nivel que exija la reducción del número de sus consejeros dominicales: la Sociedad cumple parcialmente ya que si bien el Reglamento del Consejo de Administración establece que los consejeros deben presentar su dimisión cuando el accionista a quien representen transmita íntegramente su participación accionarial, su artículo 15 establece que no se separará al consejero

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

que haya perdido la condición de dominical cuando el Consejo de Administración estime que concurren causas que justifiquen la permanencia de dicho consejero, previo informe de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, sin perjuicio de la incidencia que las nuevas circunstancias sobrevenidas puedan tener sobre la calificación del consejero. Se ha considerado conveniente excepcionar la obligación por parte del consejero de presentar su dimisión en los supuestos previsto en esta recomendación, pues es evidente que el alto grado de conocimiento de la Sociedad y del sector en el que opera ésta, pueden justificar en determinados casos su permanencia en el Consejo de Administración. No obstante, la decisión debe adoptarse por el consejo de administración, previo informe favorable de la Comisión de Nombramientos y Retribuciones, que deberá pronunciarse sobre la concurrencia de las causas que aconsejen dicha permanencia.

- Recomendación 36, relativa a que el consejo de administración en pleno evalúe una vez al año y adopte, en su caso, un plan de acción que corrija las deficiencias detectadas, la sociedad cumple parcialmente puesto que no se ha contado con el auxilio de un consultor externo para la evaluación, todo ello en la medida en que, por las características de la Sociedad y dado que se han tenido en consideración los estándares de Mercado a la hora de evaluar el funcionamiento del Consejo de Administración, no se considera necesario por ahora recurrir a un consultor externo.
- Recomendación 46, relativa a la existencia de una comisión especializada en el seno del Consejo de Administración que tenga encomendadas las funciones internas de control y gestión de riesgos: la Sociedad cumple parcialmente con la citada recomendación dado que, debido al tamaño de ésta, dicha función se encuentra actualmente atribuida a la unidad de auditoría interna que reporta a la Comisión de Auditoría y Cumplimiento.
- Recomendación 54, relativa a la política de responsabilidad social corporativa: la Sociedad cumple parcialmente con dicha recomendación puesto que la política de responsabilidad social corporativa de la Sociedad no incluye todos los principios recogidos en la citada recomendación, en particular, no incluye métodos de análisis de seguimiento de los resultados de las actuaciones en materia de responsabilidad social corporativa. El tamaño de la Sociedad y los costes en que debería incurrir ésta para establecer métodos de análisis de seguimiento de los resultados de las actuaciones en materia de responsabilidad social corporativa, transgredirían el principio de economicidad que debe imperar en la gestión de recursos. La Sociedad no está obligada actualmente a reportar información no financiera dada su condición de entidad de interés público cuyo número medio de trabajadores es inferior a quinientos, por lo que el tamaño de la Sociedad y los costes en que debería incurrir ésta para establecer métodos de análisis de seguimiento de los resultados de las actuaciones en materia de responsabilidad social corporativa, transgredirían el principio de economicidad.
- Recomendación 55, relativa a las metodologías para la elaboración del informe sobre los asuntos relacionados con la responsabilidad social corporativa, la Sociedad cumple parcialmente con dicha recomendación puesto que, aunque la Sociedad no está obligada actualmente a reportar información no financiera dada su condición de entidad de interés público cuyo número medio de trabajadores es inferior a quinientos (500), ésta ha elaborado un informe sobre los asuntos relacionados con la responsabilidad social corporativa en el que no se han seguido exclusivamente

metodologías aceptadas internacionalmente en dicha materia. El tamaño de ORYZON y los costes en que debería incurrir ésta para emitir un informe elaborado siguiendo exclusivamente metodologías aceptadas internacionalmente en materia de responsabilidad social corporativa, transgrediría el principio de economicidad que debe imperar en la gestión de recursos.

- Recomendación 59, relativa al diferimiento por un tiempo mínimo del pago de una parte relevante de los componentes variables de la remuneración para comprobar que se han cumplido las condiciones de rendimiento previamente establecidas: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que los consejeros ejecutivos se encuentran totalmente alineados con la evolución y solvencia de la entidad debido a su alto porcentaje de participación en el capital social por su condición de accionistas fundadores de la Sociedad. Asimismo, el componente variable de los consejeros ejecutivos está compuesto actualmente por un elemento a corto plazo y otro a medio plazo, por lo que a través del incentivo plurianual Oryzon consigue medir el cumplimiento de las condiciones de rendimiento de los consejeros ejecutivos en un periodo superior al año.
- Recomendación 61, relativa a la vinculación de la remuneración variable de los consejeros ejecutivos a la entrega de acciones: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que la doble naturaleza de los consejeros ejecutivos como accionistas fundadores ha comportado que estos dispongan de un paquete accionarial suficientemente amplio. No obstante, ORYZON no descarta emplear estas formas de retribución en un futuro y siempre que sea conveniente.
- Recomendación 63, relativa al reembolso de los componentes variables de la remuneración: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que, si bien ORYZON ha incluido cláusulas de recuperación de la remuneración percibida por los consejeros por sus funciones colegiadas, teniendo en cuenta sus circunstancias particulares, la Sociedad considera que no ha resultado necesario introducir esta cláusula dentro del sistema de retribución variable de sus consejeros ejecutivos, en la medida en que éstos tienen un alto porcentaje de participación en el capital social por su condición de accionistas fundadores de la Sociedad, por lo que en ningún caso están incentivados para asumir riesgos que rebasen el nivel tolerado por la misma. Asimismo, el sistema de retribución variable anual de los consejeros ejecutivos incluye cláusulas específicas que permiten a la Sociedad no abonar una parte de la retribución variable devengada cuando concurren/no concurren determinadas circunstancias determinadas por el Consejo de Administración.
- Recomendación 64, relativa a que los pagos por resolución del contrato no superen un importe establecido equivalente a dos (2) años de la retribución total anual y que no se abonen hasta que la sociedad haya podido comprobar que el consejero ha cumplido con los criterios de rendimiento previamente establecidos: la Sociedad no cumple con dicha recomendación puesto que el abono de dicho derecho indemnizatorio no está sujeto a que la Sociedad haya comprobado que el Consejero haya cumplido con los criterios de rendimiento previamente establecidos.

En el mes de junio de 2020, se ha publicado una revisión del Código de Buen Gobierno de las Sociedades Cotizadas. En la actualidad, la Sociedad ha iniciado un proceso de revisión de las novedades incorporadas. El Consejo de Administración de la Sociedad elaborará, previo informe de la Comisión de Auditoría y Cumplimiento, el Informe Anual de Gobierno

Corporativo, en el que se incorporarán las nuevas recomendaciones. El Informe Anual de Gobierno Corporativo será objeto de aprobación por la Junta General de accionistas.

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

14.5. Posibles efectos importantes sobre la gobernanza corporativa, incluidos los futuros cambios en la composición del consejo de administración y de los comités (en la medida en que ya hayan sido designados por el consejo o la junta de accionistas).

No se han previsto cambios en la composición del consejo de administración y de los comités creados en el seno de la Sociedad.

No obstante, futuros cambios no previstos en la composición del consejo de administración y de los comités creados en el seno de la Sociedad, así como la pérdida de personal cualificado o la imposibilidad de atraer y retener al personal cualificado que se requiere para una adecuada gobernanza corporativa, podría tener un impacto sustancial negativo en las actividades, los resultados y la situación financiera de ORYZON (véase el Factor de Riesgo relativo al personal clave incluido en la Sección I de este Documento de Registro).

15. EMPLEADOS

15.1. Número de empleados al final del periodo o media de cada ejercicio durante el periodo cubierto por la información financiera histórica hasta la fecha del Documento de Registro (y las variaciones de esas cifras, si son importantes) y, si es posible y reviste importancia, desglose de las personas empleadas por categoría principal de actividad y situación geográfica. Si el emisor emplea un número significativo de empleados temporales, datos sobre el número medio de ese tipo de empleados durante el ejercicio más reciente.

La tabla siguiente detalla el número final de empleados desglosado por categorías profesionales durante los ejercicios terminados a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017, así como a la fecha del presente Documento de Registro:

Categoría profesional	30.06.2020	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017	% variación 31.12.2019-2018	% variación 31.12.2018-2017
Consejeros	2	2	2	2	0,0%	0,0%
Directores de área	5	4	4	4	0,0%	0,0%
Investigadores	16	16	15	16	6,7%	(6,3%)
Técnicos de laboratorio	12	11	11	10	0,0%	10,0%
Staff	8	7	8	7	(12,5%)	14,3%
Total	43	40	40	39	0,0%	2,6%

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

Se indica a continuación el número medio de empleados eventuales durante los ejercicios terminados a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017, así como a la fecha del presente Documento de Registro:

Empleados eventuales	30.06.2020	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Empleados eventuales	7,2	5,3	4,7	4,8

15.2. Participaciones y opciones sobre acciones

A la fecha de registro del presente documento, no existen opciones sobre acciones ofrecidas a los beneficiarios de dicho sistema de retribución.

No obstante lo anterior, la Junta General de Accionistas de 2 de septiembre de 2020 acordó el establecimiento de un incentivo en metálico vinculado al valor de la Sociedad. La concesión del Incentivo se realiza en forma de "Performance Units", vinculadas al valor de cotización de la acción de ORYZON en cada momento (véase apartado 13.1.1 del Documento de Registro).

15.2.1. Acciones de ORYZON titularidad de los directivos

El siguiente cuadro recoge, a la fecha del presente Documento de Registro, el número de acciones ordinarias de la Sociedad titularidad de los directivos que no forman parte del Consejo de Administración de ORYZON.

Consejero	Acciones directas	Acciones indirectas	% capital
Dña. Neus Virgili	17.575	-	0,03%
D. Emili Torrell	36.935	-	0,07%
Total	54.510	0	0,10%

15.2.2. Acciones de ORYZON titularidad de los consejeros

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

Consejero	Acciones directas	Acciones indirectas	% capital ⁽¹⁾
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	3.761.613	-	7,09%
Dña. Tamara Maes	3.742.530	-	7,05%
D. José María Echarrí Torres ⁽²⁾	1.026.928	19.083	1,97%
D. Ramón Adell Ramón	20.000	-	0,04%
Total	8.551.071	19.083	16,15%

⁽¹⁾ Participación según conocimiento interno de la Sociedad.

⁽²⁾ D. José María Echarrí Torres tiene 19.083 acciones de la Sociedad a través de INVEREADY EVERGREEN SCR, S.A.

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

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

16. ACCIONISTAS PRINCIPALES

16.1. En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, el nombre de cualquier persona ajena a los órganos de administración, de gestión o de supervisión que, directa o indirectamente, tenga un interés declarable, según el Derecho nacional del emisor, en el capital o en los derechos de voto del emisor, y cuantía del interés de cada una de esas personas en la fecha del Documento de Registro o, en caso de no haber tales personas, la correspondiente declaración negativa

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

Accionista	Acciones directas	Acciones indirectas	% capital ⁽²⁾
D. José María Ventura Ferrero ⁽¹⁾	-	3.011.025	5,67%
Total	-	3.011.025	5,67%

(1) A través de la sociedad ARRIENDOS VENFERCA, S.L., sociedad controlada indirectamente por D. José María Ventura Ferrero a través de VENAR FILLS, S.L. y EUROPE FOOD, S.L., que poseen una participación del 72,51% y 4,38% de ARRIENDOS VENFERCA, S.L., respectivamente.

(2) Participación según conocimiento interno de la Sociedad.

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

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

16.3. En la medida en que tenga conocimiento de ello el emisor, declárese si el emisor es propiedad o está bajo control, directa o indirectamente, de un tercero y describese el carácter de ese control y las medidas adoptadas para garantizar que no se abusa del mismo.

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

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

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

17. OPERACIONES DE PARTES VINCULADAS

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

oficiales, son equivalentes a las que se dan en transacciones hechas en condiciones de mercado.

La Orden mencionada anteriormente queda enmarcada en lo dispuesto en las normas internacionales de contabilidad que han sido adoptadas mediante Reglamento (CE) n.º 1725/2003 de la Comisión, de 29 de septiembre de 2003, por el que se adoptan determinadas Normas Internacionales de Contabilidad de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 1606/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo.

A 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017, y para el periodo comprendido entre el 1 de enero y la fecha del presente Documento de Registro, no se han producido transacciones con partes vinculadas distintas de las retribuciones de los Consejeros de Administración.

17.1. Operaciones realizadas con los accionistas significativos

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

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

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

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

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

En relación a la cuantía o el porcentaje que las operaciones descritas en el presente punto representan dentro del volumen de negocios del emisor, al ser todas ellas operaciones de suscripción de acciones de ORYZON, las mismas no afectan al volumen de negocios de la Sociedad.

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

Las únicas operaciones realizadas por los miembros del Consejo de Administración que a su vez son la alta dirección de la Sociedad son el cobro de las retribuciones que se encuentran detalladas en el punto 13.1 del presente Documento de Registro.

Con las excepciones indicadas anteriormente, durante el período cubierto por la información financiera histórica del presente documento, ningún miembro del Consejo de Administración, ningún otro miembro de la alta dirección de la Sociedad, ninguno de sus familiares próximos (en el sentido indicado en la Orden EHA/3050/2004, de 15 de septiembre de 2004, relativa a la información sobre operaciones vinculadas), ni ninguna sociedad que controlen o en la que ejerzan una influencia significativa dichas personas, ha realizado transacciones no habituales o relevantes con la Sociedad, al margen de las retribuciones devengadas por los miembros del Consejo de Administración y por los altos directivos, de cuyo gasto se da cuenta en detalle en el punto 13.1 del presente Documento de Registro.

A su vez, a 31 de diciembre de 2017, 2018 y 2019, y hasta la fecha del presente Documento de Registro, no existían anticipos ni créditos concedidos al personal de alta dirección o a los miembros del Consejo de Administración, ni había obligaciones asumidas por cuenta de ellos a título de garantía.

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

Durante los ejercicios 2019, 2018 y 2017 no se han realizado operaciones con partes vinculadas

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

18.1. Información financiera histórica

Los siguientes documentos se incorporan por referencia al presente Documento de Registro:

- Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2019 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2019 ([enlace](#)).
- Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2018 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2018. ([enlace](#)).
- Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2017 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2017 ([enlace](#)).

18.1.1. Información financiera histórica auditada que abarque los tres últimos ejercicios (o, en su caso, el período más corto en el que el emisor haya estado en actividad), con el informe de auditoría correspondiente a cada ejercicio.

18.1.1.1. Balance de situación

A continuación, se detallan los balances de situación a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017:

Balance de situación					
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017	Var. 18-19	Var. 17-18
Activo no corriente					
Inmovilizado intangible	39.937.950	29.329.873	22.457.756	36,2%	30,6%
Inmovilizado material	631.281	664.909	638.279	(5,1%)	4,2%
Inversiones financieras a largo plazo	66.950	66.915	66.748	0,1%	0,3%
Activos por impuesto diferido	1.720.667	1.724.536	1.750.862	(0,2%)	(1,5%)
Total activo no corriente	42.356.848	31.786.233	24.913.645	33,3%	27,6%
Activo corriente					
Existencias	288.808	134.501	7.276	114,7%	1748,6%
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	2.070.773	971.367	856.696	113,2%	13,4%
Inversiones financieras a corto plazo	141.556	141.556	213.183	0,0%	(33,6%)
Periodificaciones a corto plazo	125.710	97.339	102.604	29,1%	(5,1%)
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	35.110.993	34.319.615	34.950.334	2,3%	(1,8%)
Total activo corriente	37.737.840	35.664.379	36.130.092	5,8%	(1,3%)
Total activo	80.094.688	67.450.611	61.043.738	18,7%	10,5%
Patrimonio neto					
Fondos propios					
Capital	2.289.495	1.956.161	1.708.070	17,0%	14,5%
Prima de emisión	80.178.898	60.512.230	47.760.319	32,5%	26,7%
Reservas	(6.307.235)	(5.060.021)	(4.009.184)	24,6%	26,2%
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(693.974)	(1.539.745)	(1.539.745)	(54,9%)	(0,0%)
Resultados de ejercicios anteriores	(15.815.491)	(14.740.025)	(9.542.866)	7,3%	54,5%
Resultado del ejercicio	(3.684.808)	(1.177.018)	(5.197.159)	213,1%	(77,4%)
Total fondos propios	55.966.885	39.951.582	29.179.435	40,1%	36,9%
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.162.003	5.173.608	5.252.585	(0,2%)	(1,5%)
Total patrimonio neto	61.128.888	45.125.191	34.432.021	35,5%	31,1%
Pasivo no corriente					
Provisiones a largo plazo	-	182.503	123.033	(100,0%)	-
Deudas a largo plazo					
Deudas con entidades de crédito	3.780.584	7.395.677	13.107.596	(48,9%)	(43,6%)
Otros pasivos financieros	2.918.321	2.581.582	2.933.984	13,0%	(12,0%)
Total deudas a largo plazo	6.698.905	9.977.259	16.041.579	(32,9%)	(37,8%)
Pasivos por impuesto diferido	1.720.667	1.724.536	1.750.862	(0,2%)	(1,5%)
Total pasivo no corriente	8.419.572	11.884.298	17.915.474	(29,2%)	(33,7%)
Pasivo corriente					
Deudas a corto plazo					
Deudas con entidades de crédito	5.695.575	7.431.227	6.385.271	(23,4%)	16,4%
Otros pasivos financieros	850.990	818.183	968.348	4,0%	(15,5%)
Total deudas a corto plazo	6.546.565	8.249.410	7.353.619	(20,6%)	12,2%
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar					
Proveedores	3.262.500	1.606.865	820.250	103,0%	95,9%
Otros acreedores	737.163	584.849	522.374	26,0%	12,0%
Total acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	3.999.663	2.191.713	1.342.624	82,5%	63,2%
Total pasivo corriente	10.546.228	10.441.123	8.696.243	1,0%	20,1%
Total patrimonio neto y pasivo	80.094.688	67.450.612	61.043.738	18,7%	10,5%

18.1.1.2. Activo

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

Balance de situación			
%	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Activo no corriente			
Inmovilizado intangible	49,86%	43,48%	36,79%
Inmovilizado material	0,79%	0,99%	1,05%
Inversiones financieras a largo plazo	0,08%	0,10%	0,11%
Activos por impuesto diferido	2,15%	2,56%	2,87%
Total activo no corriente	52,88%	47,13%	40,81%
Activo corriente			
Existencias	0,36%	0,20%	0,01%
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	2,59%	1,44%	1,40%
Inversiones financieras a corto plazo	0,18%	0,21%	0,35%
Periodificaciones a corto plazo	0,16%	0,14%	0,17%
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	43,84%	50,88%	57,25%
Total activo corriente	47,12%	52,87%	59,19%
Total activo	100,00%	100,00%	100,00%

Inmovilizado intangible

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

Inmovilizado intangible			
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Epigenéticos Neurodegenerativos	30.270.441	21.879.537	16.356.118
Epigenéticos Nuevas Terapias	5.982.221	5.905.925	5.903.735
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	3.234.992	1.424.557	169.351
Total gastos de desarrollo	39.487.655	29.210.019	22.429.203
Aplicaciones informáticas	42.439	36.242	28.553
Otro inmovilizado intangible	407.856	83.613	-
Total	39.937.950	29.329.873	22.457.756

Se trata del capítulo más importante del activo del balance, representando a 31 de diciembre de 2017, 2018 y 2019 el 36,79%, el 43,48% y 49,86%, respectivamente. El valor de estos intangibles es fundamental dada su potencial capacidad generadora de ingresos y flujos positivos de caja.

Como se indica en el punto 18.1.1.4 posterior, desde el ejercicio 2014, los gastos de investigación incurridos en el ejercicio se registran en la cuenta de pérdidas y ganancias, no activándose los que cumplen determinados requisitos establecidos en el PGC, adoptando para ello un acercamiento a los criterios establecidos en las Normas Internacionales de Información Financiera.

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

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

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

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

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

Atendiendo al modelo de negocio de la Sociedad, se licencian a grandes corporaciones las familias de patentes de las moléculas experimentales en estadios clínicos tempranos (normalmente en Fase I o Fase II) sin que a la fecha del presente documento se encuentre vigente ningún acuerdo de licencia suscrito.

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

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

Movimiento gasto de desarrollo			
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Coste			
Saldo inicial	32.501.734	25.720.918	21.420.443
Entradas	10.277.635	6.780.816	4.300.475
Saldo final	42.779.370	32.501.734	25.720.918
Amortizaciones y deterioro			
Saldo inicial	(3.291.715)	(3.291.715)	(2.634.315)
Amortizaciones	-	-	(657.400)
Saldo final	(3.291.715)	(3.291.715)	(3.291.715)
Valor neto contable	39.487.655	29.210.019	22.429.203

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

Inmovilizado material

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

Inmovilizaciones materiales			
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Coste			
Instalaciones técnicas y maquinaria	1.559.355	1.885.421	1.877.737
Otro inmovilizado material	874.816	1.150.702	1.094.962
Total coste inmovilizado material	2.434.170	3.036.122	2.972.700
Amortización acumulada			
Instalaciones técnicas y maquinaria	(1.346.777)	(1.635.977)	(1.618.729)
Otro inmovilizado material	(456.113)	(735.237)	(715.691)
Total amortización acumulada	(1.802.890)	(2.371.214)	(2.334.421)
Valor neto contable			
Instalaciones técnicas y maquinaria	212.578	249.444	259.008
Otro inmovilizado material	418.703	415.465	379.271
Total valor neto contable	631.281	664.909	638.279

El valor de los elementos del inmovilizado material que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 31 de diciembre de 2019, 31 de diciembre de 2018 y 31 de diciembre 2017 asciende a 1.034.175 euros, 1.455.795 euros y 1.264.920 euros, respectivamente.

La Sociedad tiene su domicilio social en el edificio sito en la Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014, Madrid. La Sociedad se trasladó a este edificio en 2017, lugar en que radica la sede corporativa, estando los laboratorios en el antiguo domicilio social sito en la Calle Sant Ferran, nº 74, 08940, Cornellà de Llobregat (Barcelona). No obstante, la Sociedad no es propietaria de ninguno de estos edificios, sino que los usa en virtud de arrendamientos. Por otra parte, el 15 de mayo de 2015 la Sociedad firmó un nuevo contrato de arrendamiento del edificio sito en Cornellà de Llobregat por diez (10) años, que se encontraba ligado a una cláusula de permanencia en el edificio por un periodo de dos (2) años a partir de su firma. El 15 de mayo de 2017 expiraron las obligaciones de permanencia al alcanzarse el plazo establecido para la resolución de dicha cláusula. Con anterioridad, la Sociedad renunció a su derecho de opción de compra del edificio. El coste anual del ejercicio 2018 incurrido por la Sociedad por el alquiler del edificio es de 141 miles de euros.

La Sociedad mantiene con respecto a su domicilio social en Madrid, un contrato de servicios globales, formalizado por periodos inferiores a un (1) año que renueva de forma recurrente. Dicho contrato permite a la Sociedad disponer de una oficina para uso exclusivo de la dirección de la Sociedad y su personal, con servicios de voz y datos con acceso a internet, agua y luz, recepción de llamadas y visitas, salas de reuniones para la celebración de reuniones del Consejo de Administración, de las Comisiones Delegadas y de otras sesiones que estima convenientes la dirección.

Inversiones financieras a largo plazo

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

Inversiones financieras			
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Activos disponibles para la venta	40.800	40.800	41.000
Préstamos y partidas a cobrar	26.150	26.115	25.748
Total	66.950	66.915	66.748

Los epígrafes de activos a disponibles para la venta y préstamos y partidas a cobrar corresponden respectivamente a participaciones en la sociedad de garantía recíproca AVALIS y a fianzas depositadas por el arrendamiento del edificio en el que se encuentra el domicilio social, sito en Madrid, Carrera de San Jerónimo, nº 15, 28014 y los laboratorios, sitos en Cornellà de Llobregat, Calle Sant Ferran, 74.

Activos por impuesto diferido

Los activos por impuestos diferidos corresponden a bases imponible activadas 100% a 31 de diciembre de 2019, 100% a 31 de diciembre de 2018 y 100% a 31 de diciembre de 2017. Históricamente, la Sociedad ha activado bases imponibles negativas y deducciones por actividades de I+D, limitadas al importe máximo equivalente de los pasivos por impuestos diferidos, siendo las variaciones de los ejercicios 2017, 2018 y 2019 de 55.042 euros, de -26.326 euros y -29.982 euros, respectivamente, todas ellas motivadas por la variación de los pasivos por impuestos diferidos, en relación a la variación del epígrafe de balance relativo a subvenciones, dotaciones y legados.

Existencias

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

Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar

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

Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar			
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Deudores varios	688	87.590	310.010
Activos por impuesto corriente	861.603	-	-
Otros créditos con las administraciones públicas	1.208.482	883.778	546.686
Total	2.070.773	971.367	856.696

En el año 2017, 2018 y 2019 no se han producido reconocimientos de ventas o prestaciones de servicios que hayan dado origen a saldos en las cuentas de clientes.

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

La partida de activos por impuesto corriente, por importe de 862 miles de euros, recoge a 31 de diciembre de 2019 el importe por Impuestos sobre sociedades a abonar por la Administración, correspondiente a la ejecución de derecho de cobro de deducciones fiscales por I+D (Cashback)

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

El importe conjunto de las partidas de inversiones financieras a corto plazo y efectivo y otros activos líquidos equivalentes a 31 de diciembre de 2019, asciende a 35.252.549 euros.

El incremento de 791.378 euros entre el 31 de diciembre de 2019 y el 31 de diciembre de 2018 se corresponde principalmente con los fondos aportados en la ampliación de capital realizada por el Emisor, una vez atendidas las inversiones en I+D, los costes de estructura y el servicio de la deuda.

La reducción de 702.346 euros entre el 31 de diciembre de 2018 y el 31 de diciembre de 2017 se corresponde principalmente con los fondos aportados en la ampliación de capital realizada por el Emisor, una vez atendidas las inversiones en I+D, los costes de estructura y el servicio de la deuda.

18.1.1.3. Patrimonio Neto y Pasivo

Patrimonio neto

La composición de esta partida se detalla en el punto 8.1 del presente Documento de Registro.

Pasivos financieros

La composición de esta partida se detalla en el punto 8.1 del presente Documento de Registro.

Pasivos por impuesto diferido

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

Pasivos por impuestos diferidos			
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Por préstamos tipo cero y tipo interés blando	240.023	243.892	289.303
Por subvenciones de capital	1.480.644	1.480.644	1.461.559
Total pasivos por impuestos diferidos	1.720.667	1.724.536	1.750.862

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

Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar

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

Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar			
€	31.12.2019	31.12.2018	31.12.2017
Proveedores	3.262.500	1.606.865	820.250
Personal (remuneraciones pendientes de pago)	461.743	331.366	278.203
Otras deudas con las Administraciones Públicas	275.420	253.482	244.171
Total	3.999.663	2.191.713	1.342.624

Periodificaciones a corto plazo

A 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 no se mantienen saldos correspondientes a ingresos anticipados.

18.1.1.4. Cuenta de Pérdidas y Ganancias

A continuación, se detallan las cuentas de pérdidas y ganancias de los ejercicios 2019, 2018 y 2017:

Cuenta de pérdidas y ganancias					
€	2019	2018	2017	Var. 18-19	Var. 17-18
Importe neto de la cifra de negocios	-	-	16.764	-	(100,0%)
Trabajos realizados por la empresa para su activo	10.277.635	6.780.816	4.300.475	51,6%	57,7%
Aprovisionamientos	(430.149)	(292.665)	(271.987)	47,0%	7,6%
Otros ingresos de explotación	41.672	5.697	14.264	631,5%	(60,1%)
Gastos de personal	(2.983.363)	(2.912.867)	(2.949.277)	2,4%	(1,2%)
Otros gastos de explotación	(10.577.309)	(6.702.151)	(5.011.979)	57,8%	33,7%
Amortización del inmovilizado	(149.651)	(146.440)	(826.738)	2,2%	(82,3%)
Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero	-	323.881	403.830	(100,0%)	(19,8%)
Deterioro y resultado por enajenaciones inmov.	(10.705)	(3.766)	-	184,3%	-
Otros resultados	(7.500)	31.211	407	(124,0%)	7568,5%
Resultado de explotación	(3.839.370)	(2.916.284)	(4.324.240)	31,7%	(32,6%)
Ingresos Financieros	16.429	3.333	46.587	393,0%	(92,8%)
Gastos financieros	(772.186)	(803.767)	(816.494)	(3,9%)	(1,6%)
Diferencias de cambio	18.734	4.639	(158.054)	303,8%	(102,9%)
Deterioro y resultado enaj. inst. financieros	-	-	-	-	-
Resultado financiero	(737.023)	(795.795)	(927.961)	(7,4%)	(14,2%)
Resultado antes de impuestos	(4.576.393)	(3.712.079)	(5.252.201)	23,3%	(29,3%)
Impuestos sobre beneficios	891.585	2.535.061	55.042	(64,8%)	4505,7%
Resultado del ejercicio	(3.684.808)	(1.177.018)	(5.197.159)	213,1%	(77,4%)

Importe neto de la cifra de negocio

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

El Acuerdo con Roche implicó un primer pago a la firma del contrato de 17.000.000 de dólares de EE. UU. (12.347.500 euros), que fue reconocido como ingreso durante el primer semestre de 2014. En junio de 2015 se alcanzó un hito correspondiente a la finalización de la etapa de dosis múltiple ascendente (MDA) de su ensayo clínico de Fase I para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de IADADEMSTAT (ORY-1001), en pacientes con leucemia aguda refractarios o en recaída (LMA), mediante el establecimiento de una dosis recomendada de IADADEMSTAT (ORY-1001), que reportó un *milestone* no reembolsable que ascendía a 4.000.000 de dólares de EE. UU. (3.636.363,64 euros). Los ingresos reconocidos como importe neto de la cifra de negocios de los ejercicios 2016, 2017 y 2018 ascienden a 735.312, 16.764 y 0 euros respectivamente, y corresponden al devengo de los ingresos de licencia y de prestación de servicios de I+D del Acuerdo con Roche.

A 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017, no se mantenían saldos correspondientes a ingresos anticipados.

El Acuerdo con Roche ha reportado ingresos acumulados a la Sociedad por importe de 17.957 miles de euros. Con fecha 19 de julio de 2017 Roche notificó la discontinuidad del desarrollo clínico de IADADEMSTAT (ORY-1001) y como consecuencia de ello la Sociedad no recibirá nuevos cobros derivados de dicho Acuerdo con Roche de licencia.

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

Trabajos realizados por la empresa para su activo

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

Trabajos realizados por la empresa para su activo			
€	2019	2018	2017
Epigenéticos Neurodegenerativos	8.390.904	4.998.402	2.486.689
Epigenéticos Nuevas Terapias	76.296	527.209	1.644.435
Epigenéticos Oncológicos Nuevas Terapias	1.810.435	1.255.205	169.351
Total	10.277.635	6.780.816	4.300.475

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

La evolución de los ingresos relativos a trabajos realizados por la empresa para su activo durante el periodo descrito, viene establecida tanto por el número de proyectos de desarrollo con viabilidad estimada, como por el estadio o fase en el que se encuentran, estando ambos condicionantes siempre limitados globalmente por los recursos financieros de los que puede disponer la Sociedad. La Sociedad ha incrementado el gasto en desarrollo debido a la estrategia adoptada por la dirección y a la mayor capacidad financiera disponible derivada de rondas de financiación de capital y endeudamiento. Los trabajos realizados principalmente por la empresa para su activo, se han realizado en mayor medida, en el área de epigenética neurodegenerativa y han representado para los ejercicios 2017, 2018 y 2019 una inversión de 2.487, 4.998 y 8.391 miles de euros respectivamente.

Aprovisionamientos

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

Aprovisionamientos			
€	2019	2018	2017
Compras nacionales	(540.789)	(219.067)	(200.194)
Adquisiciones intracomunitarias	(14.708)	(178.470)	(37.442)
Importaciones	(28.959)	(22.353)	(33.296)
Variación de existencias	154.307	127.225	(1.055)
Total aprovisionamientos	(430.149)	(292.665)	(271.987)

Otros ingresos de explotación

En el epígrafe otros ingresos de explotación se recogen:

- Los ingresos correspondientes a los gastos soportados por la Sociedad por cuenta de terceros y por servicios al personal. A 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 estos ingresos ascendían a 0, 0 y 2.783 euros, respectivamente; y
- Las subvenciones a la explotación recibidas que, a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017, ascendieron a 35.952, 5.697 y 11.481 euros, respectivamente.

Gastos de personal

La partida de Sueldos, salarios y asimilados se ha incrementado en el año 2019 con respecto al año 2018 en 213.309 euros correspondiente a la diferencia entre 2.679.297 euros del año 2019 y 2.465.988 euros del año 2018, como consecuencia de un mayor devengo de sueldos y salarios variables sometidos al cumplimiento de objetivos y al incremento del personal de la compañía.

La reducción de los gastos de personal en el ejercicio 2018, con respecto al ejercicio 2017, ha venido determinada, en mayor medida, como consecuencia de un menor devengo de los sueldos y salarios sometidos al cumplimiento de objetivos

En el año 2017 y 2018, en el epígrafe relativo a gastos de personal, se recoge el devengo de una provisión por un valor de 123.034 y 64.101 euros respectivamente, relativo a un Incentivo a Largo Plazo en metálico (ILP) que ha sido aprobado por el Consejo de Administración y que se estimaba fuera percibido en 2020. El devengo y abono del ILP están condicionados en todo caso a objetivos corporativos, clínicos y financieros para el periodo 2017 – 2019 con impacto en los niveles de ingresos y en la valoración de la Sociedad. Los importes devengados por ILP contingentes en el año 2017 y 2018 ascienden a 76.228 y 32.571 euros con respecto a D. Carlos Buesa y a 46.806 y 31.530 euros con respecto a Dña. Tamara Maes. Mientras que en el año 2019 se han reconocido ingresos procedentes de excesos de provisiones dotadas en ejercicios anteriores relativas a incentivos a largo plazo por importe de 182.503 euros.

Los costes relativos a contribuciones sociales representan en los años 2019, 2018 y 2017 un 18%, un 18% y un 17% respectivamente, con respecto al total de sueldos y salarios.

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

Gastos de personal			
€	2019	2018	2017
Sueldos y salarios	(2.679.297)	(2.465.988)	(2.528.083)
Cargas sociales	(486.569)	(446.879)	(421.193)
Reversión provisiones	182.503	-	-
Total gastos personal	(2.983.363)	(2.912.868)	(2.949.275)

Otros gastos de explotación

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

Otros gastos de explotación			
€	2019	2018	2017
Servicios exteriores			
Servicios de profesionales independientes	(1.305.646)	(1.146.712)	(1.302.224)
Servicios de investigación y desarrollo	(8.328.677)	(4.671.061)	(2.788.714)
Arrendamientos	(176.948)	(173.759)	(188.673)
Otros servicios	(745.535)	(689.680)	(706.806)
Total servicios exteriores	(10.556.806)	(6.681.212)	(4.986.417)
Tributos	(20.503)	(20.358)	(25.562)
Otros gastos de gestión corrientes	-	(581)	-
Total aprovisionamientos	(10.577.309)	(6.702.151)	(5.011.979)

Ejercicio 2019

A lo largo del ejercicio 2019 la Sociedad ha realizado actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes por valor de 1.306 miles de euros (operativa bursátil por 515 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 364 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de administración por 293 miles de euros y al Comité científico y otros por 134 miles de euros).

Las actividades relativas a los programas científicos de la Sociedad acometidas externamente han supuesto un incremento de 3.658 miles de euros, lo que representa un incremento de un 78% con respecto al ejercicio 2018, principalmente como consecuencia de los avances en el desarrollo de fases clínicas de la molécula ORY-2001.

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 de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) correspondiente a la Fase IIa en las diversas indicaciones de interés (estudio realizado en centros hospitalarios, costes de monitorización, y análisis farmacocinéticos, fabricación de la medicación, o la preparación del diseño de los nuevos estudios y documentación regulatoria).

Por otro lado, tras la recuperación de los derechos de la molécula IADADEMSTAT (ORY-1001), se han iniciado los trabajos preparatorios para someter a aprobación dos ensayos clínicos de Fase II de esta molécula y la iniciación de nuevos estudios clínicos en combinación con los tratamientos estándar en dos indicaciones oncológicas.

Finalmente, han continuado las actividades de Discovery para los proyectos más tempranos en dianas adicionales, así como trabajos dirigidos a explorar nuevas indicaciones de interés para la molécula ORY-3001 y finalizar su desarrollo galénico.

El capítulo correspondiente a otros servicios presenta un incremento del 8% con respecto al ejercicio 2018. Entre otros, este capítulo, recoge gastos de mantenimiento, reparación y conservación, y gastos de viaje y representación de las actividades ordinarias de la Sociedad.

Ejercicio 2018

A lo largo del ejercicio 2018 la Sociedad ha realizado actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes por valor de 1.147 miles de euros (operativa bursátil por 341 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 374 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de administración por 329 miles de euros y al Comité científico y otros por 102 miles de euros).

Las actividades relativas a los programas científicos de la Sociedad acometidas externamente han supuesto un incremento de 1.885 miles de euros, lo que representa un incremento de un 67% con respecto al ejercicio 2017, principalmente como consecuencia de los avances en el desarrollo de fases clínicas de la molécula ORY-2001.

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 de VAFIDEMSTAT (ORY-2001) correspondiente a la Fase IIa en las diversas indicaciones de interés (estudio realizado en centros hospitalarios, costes de monitorización, y análisis farmacocinéticos, fabricación de la medicación, o la preparación del diseño de los nuevos estudios y documentación regulatoria).

Por otro lado, tras la recuperación de los derechos de la molécula IADADEMSTAT (ORY-1001), se han iniciado los trabajos preparatorios para someter a aprobación dos ensayos clínicos de Fase II de esta molécula y la iniciación de nuevos estudios clínicos en combinación con los tratamientos estándar en dos indicaciones oncológicas.

Finalmente, han continuado las actividades de Discovery para los proyectos más tempranos en dianas adicionales, así como trabajos dirigidos a explorar nuevas indicaciones de interés para la molécula ORY-3001 y finalizar su desarrollo galénico.

El capítulo correspondiente a otros servicios, presenta una reducción del 2% con respecto al ejercicio 2017. Entre otros, este capítulo, recoge gastos de mantenimiento, reparación y conservación, y gastos de viaje y representación de las actividades ordinarias de la Sociedad.

Ejercicio 2017

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

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

El capítulo correspondiente a otros servicios, presenta un importe relativamente estable a lo largo de los distintos ejercicios. Entre otros, este capítulo, recoge gastos de mantenimiento, reparación y conservación, y gastos de viaje y representación de las actividades ordinarias de la Sociedad, que no mantienen una linealización estándar, sino que, por el contrario, está sujeto a intervenciones puntuales en diversos periodos temporales.

Amortización del inmovilizado

Las amortizaciones corresponden, principalmente, a inmovilizado intangible (Desarrollo). 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. La Sociedad aplica deterioros cuando se considera que la viabilidad de algún proyecto está comprometida o si el valor neto contable del proyecto supera su valor recuperable en cuanto a expectativas de generación de ingresos. En 2013 se inició la amortización relativa a la molécula IADADEMSTAT (ORY-1001) y se ha mantenido el ritmo de amortización hasta el 31 de diciembre de 2017, momento en que dicho intangible ha quedado totalmente amortizado con un valor neto contable de cero euros. No se han producido amortizaciones correspondientes a proyectos de desarrollo para el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019, ni para el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020.

Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero y otras

Las subvenciones, donaciones y legados de capital no reintegrables, se contabilizan inicialmente como ingresos directamente imputados al patrimonio neto una vez deducido el importe correspondiente a pasivos por impuestos diferidos, reconociéndose en la cuenta de pérdidas y ganancias en proporción a la amortización o, en su caso, cuando se produzca una enajenación, corrección valorativa por deterioro o baja en el balance de los activos básicamente intangibles reconocidos en balance.

Deterioro y resultado por enajenaciones del inmovilizado

El resultado por enajenaciones del inmovilizado a 30 de junio de 2020 y a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 no ha sido relevante, ascendiendo en su totalidad a pérdidas por valor de

327 euros, 10.705 euros, 3.766 euros y 0 euros, respectivamente. No se han producido deterioros para los periodos comprendidos entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020, y en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017.

Resultado de explotación

La Sociedad se encuentra en una fase de su modelo de negocio intensa en actividades de investigación y desarrollo, sin recurrencias de ingresos con respecto al importe neto de la cifra de negocios, y en las que tan sólo reconoce ingresos por trabajos realizados por la empresa para su activo.

Los gastos de investigación y de estructura no se capitalizan, como consecuencia de ello, el mayor o menor resultado negativo se encuentra directamente relacionado con el grado de capitalización de gastos de desarrollo con respecto al total de gastos de explotación, y en menor medida, con otros ingresos de explotación, imputaciones de subvenciones de inmovilizado no financiero y otros resultados.

El resultado de explotación a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 ha ascendido a una pérdida de 3.839.370, 2.916.284 y 4.324.240 euros respectivamente, y el grado de capitalización de gastos de desarrollo con respecto al total de gastos de explotación para cada uno de los ejercicios ha ascendido a 73%, 68%, 47% respectivamente, produciéndose un incremento del grado de capitalización en el ejercicio económico 2019, principalmente como consecuencia de la reducción de la dotación a la amortización del inmovilizado intangible en los ejercicios 2019 y 2018, al haber quedado en el ejercicio 2017 totalmente amortizado el activo que fue licenciado bajo el Acuerdo con Roche en el año 2014 y a una reducción de los costes de estructura no recurrentes de los ejercicios precedentes. La amortización del inmovilizado a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 ascendió a 149.651, 146.440 y 826.738 euros respectivamente.

Ingresos financieros

Los ingresos financieros guardan correlación tanto con la posición de caja como con los tipos de interés ofertados en el mercado, sus importes no son relevantes y las posiciones de tesorería se mantienen en productos de baja rentabilidad pero que garantizan en su mayor medida el capital de las mismas.

Gastos financieros

Este epígrafe comprende tanto intereses efectivamente abonados a entidades financieras, como a intereses ligados a actualizaciones de subvenciones de capital relativas a ayudas reembolsables, intereses que no implican salidas de caja para la Sociedad.

El total de gastos financieros del ejercicio 2019 han ascendido a 772 miles de euros, frente a un importe de 804 miles de euros en 2018, produciéndose una variación entre ambos periodos de 32 miles de euros.

La composición del total de gastos financieros a 31 de diciembre de 2019 de 772 miles de euros, corresponde en cuanto a 360 miles de euros a intereses devengados a valor nominal, y en cuanto a 412 miles de euros a intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionados.

A 31 de diciembre de 2018 los gastos financieros ascendieron a 804 miles de euros, correspondiendo a intereses efectivos satisfechos por importe de 473 miles de euros e intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionado por importe de 331 miles de euros.

A 31 de diciembre de 2017 los gastos financieros ascendieron a 816 miles de euros, correspondiendo a intereses efectivos satisfechos por importe de 447 miles de euros e intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionado por importe de 369 miles de euros.

A lo largo de los últimos años se ha producido una reducción de los tipos de interés de mercado.

El endeudamiento histórico a tipos de interés más elevados, ha sido sustituido por nuevo endeudamiento a tipos de interés reducido, como consecuencia de agregar a la tendencia de mercado una mayor capacidad de negociación por parte de la Sociedad, lo que ha permitido una mejora en los costes financieros cuando ponemos en relación el coste financiero con el endeudamiento.

Las amortizaciones de capital de préstamos históricos, sustituidas por nuevos endeudamientos a tipos más reducidos, han originado que la evolución de los costes financieros tenga una mejor evolución que la que se esperaría de una simple expectativa de variación proporcional con respecto al volumen de crecimiento del endeudamiento.

Diferencias de cambio

Las posiciones activas en divisas (dólares de EE. UU.), se mantienen con el objetivo de atender compromisos futuros de pago.

Las diferencias de cambio producidas han ascendido a 19 y 5 miles de euros de beneficio durante los ejercicios 2019 y 2018 y a 158 miles de euros de pérdidas durante el ejercicio 2017, como consecuencia de los cambios de cotización del dólar de EE. UU. sobre saldos bancarios y de proveedores en moneda extranjera.

Una variación de los tipos de cambio del +/- 3% sobre los saldos mantenidos en balance a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017, implicaría una potencial variación con impacto positivo o negativo de 14 miles de euros, 5 miles de euros y 21 miles de euros, respectivamente.

Deterioro y resultado por enajenación de instrumentos financieros

En los años 2019, 2018 y 2017 no se han producido deterioros ni resultados por enajenación de instrumentos financieros.

Resultado del ejercicio

Como consecuencia de todo lo anterior, el resultado antes de impuestos a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 ha ascendido a una pérdida de 4.576.393, 3.712.079 y 5.252.201 euros respectivamente. En el ejercicio 2019 se reconocieron ingresos por impuestos sobre beneficios por importe de 891.585 euros, de los cuales 861.603 euros correspondían a ingresos por monetización de deducciones fiscales de investigación y desarrollo, y 29.982 euros de gastos como consecuencia de la reducción de activos por impuestos diferidos con respecto al ejercicio precedente. Los ingresos por monetización de 891.585 euros por monetización de

deducciones fiscales tuvieron un impacto significativo en el resultado neto del ejercicio 2019. Las pérdidas de los ejercicios cerrados a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 ascendieron a 3.684.808, 1.177.018 y 5.197.159 euros respectivamente.

18.1.1.5. Estado de cambios en el patrimonio neto

A continuación, se detallan los estados de cambios en el patrimonio neto de los ejercicios 2019, 2018 y 2017:

Estado total de cambios en el patrimonio neto

€	Capital escriturado	Prima de emisión	Reservas	Acciones y participaciones en patrimonio propias	Resultados de ejercicios anteriores	Resultado del ejercicio	Subvenciones donaciones y legados y recibidos	Total
Saldo ajustado, inicio 2017	1.423.391	29.825.590	(2.288.463)	(1.791.234)	(4.094.609)	(5.448.257)	5.102.360	22.728.779
Total ingresos y gastos reconocidos	-	-	-	-	-	(5.197.159)	150.225	(5.046.934)
Aumentos de capital	284.679	17.934.730	(1.732.121)	-	-	-	-	16.487.287
Operaciones con acciones propias	-	-	11.400	251.489	-	-	-	262.889
Otras variaciones del patrimonio neto	-	-	-	-	(5.448.257)	5.448.257	-	-
Saldo final 2017	1.708.070	47.760.320	(4.009.184)	(1.539.745)	(9.542.866)	(5.197.159)	5.252.585	34.432.021
Saldo ajustado, inicio 2018	1.708.070	47.760.320	(4.009.184)	(1.539.745)	(9.542.866)	(5.197.159)	5.252.585	34.432.021
Total ingresos y gastos reconocidos	-	-	-	-	-	(1.177.018)	(78.977)	(1.255.995)
Aumentos de capital	248.092	12.751.910	(1.050.837)	-	-	-	-	11.949.165
Operaciones con acciones propias	-	-	-	-	-	-	-	-
Otras variaciones del patrimonio neto	-	-	-	-	(5.197.159)	5.197.159	-	-
Saldo final 2018	1.956.162	60.512.230	(5.060.021)	(1.539.745)	(14.740.025)	(1.177.018)	5.173.608	45.125.191
Saldo ajustado, inicio 2019	1.956.162	60.512.230	(5.060.021)	(1.539.745)	(14.740.025)	(1.177.018)	5.173.608	45.125.191
Total ingresos y gastos reconocidos	-	-	-	-	-	(3.684.808)	89.947	(3.594.861)
Aumentos de capital	333.333	19.666.668	(1.704.399)	-	-	-	-	18.295.602
Operaciones con acciones propias	-	-	457.185	845.771	-	-	-	1.302.956
Otras variaciones del patrimonio neto	-	-	-	-	(1.075.465)	1.177.018	(101.553)	-
Saldo final 2019	2.289.495	80.178.898	(6.307.235)	(693.974)	(15.815.490)	(3.684.808)	5.162.003	61.128.888

El punto 8.1 del presente Documento de Registro incluye un resumen de la situación del patrimonio neto de la Sociedad.

18.1.1.6. Estado de flujos de efectivo

A continuación, se detallan los estados de flujos de efectivo de los ejercicios 2019, 2018 y 2017:

Estado de Flujos de Efectivo			
€	2019	2018	2017
Flujos de efectivo de las actividades de explotación			
Resultado del ejercicio antes de impuestos	(4.576.393)	(3.712.079)	(5.252.201)
Ajustes del resultado			
Amortización del inmovilizado	149.651	146.440	826.738
Correcciones valorativas por deterioro	(182.503)	-	-
Imputación de subvenciones	-	(323.881)	(403.830)
Resultado por bajas y enajenaciones del inmovilizado	10.705	3.766	-
Resultado por bajas y enajenaciones de instrumentos financieros	-	-	-
Ingresos financieros	(16.429)	(3.333)	(46.587)
Gastos Financieros	772.186	803.766	816.494
Diferencias de cambio	(32.530)	(4.639)	-
Otros ingresos y gastos	7.983	-	11.880
Total ajustes del resultado	709.063	622.119	1.204.695
Cambios en el capital corriente			
Existencias	(154.307)	(127.226)	1.055
Deudores y otras cuentas a cobrar	(322.124)	(114.671)	301.736
Otros activos corrientes	(28.371)	5.265	116.716
Acreedores y otras cuentas a pagar	642.109	849.089	(653.456)
Otros activos y pasivos no corrientes	119.901	(321.681)	-
Total cambios en el capital corriente	257.208	290.776	(233.949)
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación			
Pagos de intereses	(338.166)	(434.485)	(473.026)
Cobros de intereses	14.269	2.646	46.586
Cobros (pagos) por impuesto sobre beneficios	-	2.564.933	-
Total en otros flujos de efectivo de las actividades de explotación	(323.897)	2.133.094	(426.440)
Total flujos de efectivo de las actividades de explotación	(3.934.019)	(666.090)	(4.707.895)
Flujos de efectivo de las actividades de inversión			
Pagos por inversiones			
Inmovilizado intangible	(9.469.340)	(6.879.320)	(4.311.489)
Inmovilizado material	(115.331)	(169.633)	(105.015)
Otros activos financieros	(446.428)	-	(40.555)
Total pagos por inversiones	(10.031.099)	(7.048.953)	(4.457.059)
Cobros por desinversiones			
Empresas del grupo y asociadas	-	-	-
Otros activos financieros	454.545	71.459	5.100.000
Total cobros por desinversiones	454.545	71.459	5.100.000
Total flujos de efectivo de las actividades de inversión	(9.576.554)	(6.977.494)	642.941

Estado de Flujos de Efectivo			
€	2019	2018	2017
Flujos de efectivo de las actividades de financiación			
Cobros y pagos por instrumentos de patrimonio			
Emisión de instrumentos de patrimonio	18.295.603	11.949.165	18.219.408
Adquisición de instrumentos de patrimonio	-	-	(3.084.400)
Enajenación de instrumentos de patrimonio	-	-	1.323.514
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	78.498	-	428.778
Total cobros y pagos por instrumentos de patrimonio	18.374.101	11.949.165	16.887.299
Cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero:			
Emisión			
Deudas con entidades de crédito	2.300.000	1.750.000	5.351.901
Otras deudas	2.107.039	171.846	279.719
Total emisión	4.407.039	1.921.846	5.631.620
Devolución y amortización de:			
Deudas con entidades de crédito	(7.724.708)	(6.415.962)	(5.531.823)
Otras deudas	(794.595)	(442.184)	-
Total devolución y amortización	(8.519.303)	(6.858.146)	(5.531.823)
Total cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero	(4.112.264)	(4.936.300)	99.797
Total flujos de efectivo de las actividades de financiación	14.261.837	7.012.865	16.987.096
Efecto de las variaciones de los tipos de cambio	40.114	-	-
Aumento/Disminución neta del efectivo o equivalentes	791.378	(630.719)	12.922.142
Efectivo o equivalentes al comienzo del ejercicio	34.319.615	34.950.334	22.028.192
Efectivo o equivalentes al final del ejercicio	35.110.993	34.319.615	34.950.334

Las variaciones más significativas en el Estado de Flujos de Efectivo producidas entre los ejercicios 2017 y 2019 se corresponden:

En cuanto al flujo de efectivo de las actividades de explotación, cabe destacar que disminuyó principalmente como consecuencia del menor resultado del ejercicio antes de impuestos al haberse producido un descenso de los ingresos generados por el Acuerdo con Roche. En los años 2017, 2018 y 2019 el flujo fue negativo en cuanto a 4.707.895, 666.090 y 3.934.019 euros, respectivamente.

En cuanto al flujo de efectivo de las actividades de inversión, se produjo un flujo positivo en 2017 de 642.941 euros, motivado principalmente por la cancelación de las imposiciones a plazo de ciertos excedentes de efectivo que tenía la Sociedad y que importaron en el año 2017 cobros por desinversión de otros activos financieros de 5.100.000 euros, compensando los pagos por inversiones que ascendieron a 4.457.059 euros. En cambio, para los ejercicios 2016 y 2018 dicho flujo fue negativo como consecuencia de la inversión en las actividades de I+D.

Respecto al flujo de efectivo de las actividades de financiación ha sido positivo desde los 16.987.096 euros en 2017 hasta los 14.261.837 euros en 2019, motivado principalmente por las ampliaciones de capital y las rondas de financiación bancarias realizadas por la Sociedad.

En el periodo comprendido entre el 31 de diciembre de 2019 y el 31 de diciembre de 2017, se ha producido un aumento neto del efectivo o equivalente desde 34950.334 euros hasta 35.110.993 euros, lo que representa un aumento neto 160.659 euros una vez atendidas las aportaciones realizadas a actividades de I+D, la cobertura de los costes de estructura y el servicio de la deuda, todo ello como consecuencia de las aportaciones de financiación procedentes de endeudamiento financiero y ampliación de recursos propios.

18.1.2. Cambio de fecha de referencia contable

La Sociedad no ha cambiado su fecha de referencia contable durante el período respecto del que se debe presentar información financiera histórica.

18.1.3. Normas contables

Las cuentas anuales correspondientes a los ejercicios cerrados a 31 de diciembre de 2019, 2018 y 2017 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.

18.1.4. Cambio del marco contable

No aplicable. El marco normativo contable no se ha modificado durante el periodo cubierto por la información financiera histórica.

18.1.5. Cuando la información financiera auditada se prepare con arreglo a normas nacionales de contabilidad, dicha información debe incluir por lo menos: a) el balance; b) la cuenta de resultados; c) una declaración que muestre todos los cambios en el neto patrimonial o los cambios en el neto patrimonial no derivados de operaciones de capital con propietarios y distribuciones a propietarios; d) el estado de flujos de tesorería; y e) las políticas contables utilizadas y notas explicativas.

La información financiera auditada se ha preparado con arreglo a normas nacionales de contabilidad, en concreto, con arreglo al Plan General de Contabilidad aprobado por el Real Decreto 1514/2007, de 16 de noviembre. En este sentido, en el punto 18.1.1 del presente Documento de Registro se incluye por lo menos: a) el balance; b) la cuenta de resultados; c) una declaración que muestre todos los cambios en el neto patrimonial o los cambios en el neto patrimonial no derivados de operaciones de capital con propietarios y distribuciones a propietarios; d) el estado de flujos de tesorería; y e) las políticas contables utilizadas y notas explicativas.

18.1.6. Estados financieros consolidados

A la fecha del presente Documento de Registro, ORYZON tiene carácter de empresa individual y no formula estados financieros consolidados.

18.1.7. Antigüedad de la información financiera

La fecha de la última información financiera auditada por la Sociedad no es anterior en más de 18 meses a la fecha del presente Documento de Registro.

18.2. Información intermedia y demás información financiera

A continuación, se incluye el balance de situación y la cuenta de pérdidas y ganancias de la Sociedad, auditados, correspondiente a los Estados Financieros Intermedios a 30 de junio de 2020.

Balance de situación

Balance			
€	30.06.2020	31.12.2019	Var. %
Activo no corriente			
Inmovilizado intangible	45.253.714	39.937.950	13,3%
Inmovilizado material	600.385	631.281	(4,9%)
Inversiones financieras a largo plazo	66.948	66.950	(0,0%)
Activos por impuesto diferido	1.720.667	1.720.667	0,0%
Total activo no corriente	47.641.714	42.356.848	12,5%
Activo corriente			
Existencias	363.295	288.808	25,8%
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	2.875.127	2.070.773	38,8%
Inversiones financieras a corto plazo	141.556	141.556	0,0%
Periodificaciones a corto plazo	183.063	125.710	45,6%
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes	48.921.625	35.110.993	39,3%
Total activo corriente	52.484.666	37.737.840	39,1%
Total activo	100.126.380	80.094.688	25,0%

Balance			
€	30.06.2020	31.12.2019	Var. %
Patrimonio neto			
Fondos propios			
Capital	2.653.145	2.289.495	15,9%
Prima de emisión	99.815.998	80.178.898	24,5%
Reservas	(8.396.496)	(6.307.235)	33,1%
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	(693.974)	(693.974)	0,0%
Resultados de ejercicios anteriores	(19.500.299)	(15.815.491)	23,3%
Resultado del ejercicio	(1.352.484)	(3.684.808)	(63,3%)
Total fondos propios	72.525.890	55.966.885	29,6%
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	5.162.003	5.162.003	0,0%
Total patrimonio neto	77.687.893	61.128.888	27,1%
Pasivo no corriente			
Deudas a largo plazo			
Deudas con entidades de crédito	7.237.737	3.780.584	91,4%
Otros pasivos financieros	2.365.234	2.918.321	(19,0%)
Total deudas a largo plazo	9.602.971	6.698.905	43,4%
Pasivos por impuesto diferido	1.720.667	1.720.667	0,0%
Total pasivo no corriente	11.323.638	8.419.572	34,5%
Pasivo corriente			
Deudas a corto plazo			
Deudas con entidades de crédito	4.755.893	5.695.575	(16,5%)
Otros pasivos financieros	856.778	850.990	0,7%
Total deudas a corto plazo	5.612.671	6.546.565	(14,3%)
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar			
Proveedores	4.807.100	3.262.500	47,3%
Otros acreedores	695.078	737.163	(5,7%)
Total acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	5.502.178	3.999.663	37,6%
Total pasivo corriente	11.114.849	10.546.228	5,4%
Total patrimonio neto y pasivo	100.126.380	80.094.688	25,0%

En el balance de la Sociedad a 30 de junio de 2020, se recoge un aumento en el activo no corriente por importe de 4.514 miles de euros principalmente relativos a la capitalización de gastos de desarrollo y a deterioros sistemáticos de otros intangibles. Asimismo, dentro del activo circulante, se produce un aumento de efectivo y de otros activos líquidos y equivalentes por valor de 13.811 miles de euros, como diferencia principalmente, de los recursos financieros dotados a la Sociedad mediante una ampliación de capital realizada el 26 de junio de 2020, y el consumo de recursos disponibles que se han destinado en el periodo a satisfacer gastos de investigación y desarrollo, costes de estructura y servicios de la deuda.

Por otro lado, la partida de proveedores ha aumentado hasta 4.807 miles de euros a 30 de junio de 2020 (3.263 miles de euros a 31 de diciembre de 2019) como consecuencia, principalmente, de los gastos de formalización de la ampliación de capital de fecha 26 de junio de 2020, costes que en su mayoría se encontraban pendientes de pago a 30 de junio de 2020, así como a un aumento de la financiación de proveedores procedente de costes de servicios subcontratados relativos a ensayos clínicos y otros.

La Sociedad ha contratado nuevos préstamos comerciales por importe de 6.100 miles de euros y ha continuado atendiendo con normalidad el servicio de la deuda y se han producido reclasificaciones según los calendarios de amortización de los préstamos, incrementándose las deudas con entidades de crédito a largo plazo hasta 7.238 miles de euros a 30 de junio de 2020 (3.781 euros a 31 de diciembre de 2019), y reduciéndose la partida de deudas con entidades de crédito a corto plazo hasta 4.756 miles euros a 30 de junio de 2020 (5.696 euros a 31 de diciembre de 2019), al haberse desembolsado con regularidad los vencimientos del corto plazo.

Por otro lado, el resultado negativo (1.352 miles de euros) obtenidos en los primeros seis (6) meses del año 2020, conjuntamente con la variación del capital social, la prima de emisión y las reservas (17.911 miles de euros) derivada de la ampliación de capital que se formuló el 26 de junio de 2020, han provocado un aumento del patrimonio neto de 16.559 miles de euros con respecto a 31 de diciembre de 2019.

Cuenta de pérdidas y ganancias del periodo de seis (6) meses terminado el 30 de junio de 2020

Cuenta de pérdidas y ganancias a 30.06.2020			
€	2020 (6m)	2019 (6m)	Var %
Trabajos realizados por la empresa para su activo	5.726.772	4.433.734	29,2%
Aprovisionamientos	(286.023)	(246.164)	16,2%
Otros ingresos de explotación	719	-	0,0%
Gastos de personal	(1.852.943)	(1.659.623)	11,6%
Otros gastos de explotación	(5.744.534)	(4.694.840)	22,4%
Amortización del inmovilizado	(74.532)	(73.684)	1,2%
Imputación de subvenciones de inmovilizado no financiero	-	-	0,0%
Deterioro y resultado por enajenaciones del Inmovilizado	(327)	-	(100,0%)
Resultado de explotación	(2.230.868)	(2.240.577)	(0,4%)
Ingresos Financieros	3	2.834	(99,9%)
Gastos financieros ⁽¹⁾	(228.457)	(406.807)	(43,8%)
Diferencias de cambio	(9.747)	12.786	(176,2%)
Resultado financiero	(238.201)	(391.187)	(39,1%)
Resultado antes de impuestos	(2.469.069)	(2.631.764)	(6,2%)
Impuestos sobre beneficios	1.116.585	876.307	27,4%
Resultado del ejercicio	(1.352.484)	(1.755.457)	(23,0%)

(1) La partida recoge durante los 6 primeros meses del ejercicio 2020 y 2019, además de los intereses nominales correspondientes a los préstamos que devengan un tipo de interés de mercado, la contabilización del gasto por intereses devengados en cada ejercicio de los préstamos a tipo de interés cero o a un tipo de interés inferior al de mercado, por la variación anual producida en el valor razonable de dichos préstamos, importe de gastos reconocidos en dicho epígrafe, que tienen un efecto neutro en la cuenta de pérdidas y ganancias, como consecuencia del reconocimiento del ingreso por imputación de subvenciones en virtud de ayudas o subvenciones otorgadas.

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2020 la Sociedad ha realizado 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).

Durante los primeros seis meses del ejercicio 2019 la Sociedad realizó actividades recurrentes relativas a servicios profesionales independientes por valor de 771 miles de euros (operativa bursátil por 314 miles de euros, honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento y prevención de riesgos penales por 260 miles de euros, así como retribuciones a los miembros del Consejo de administración por 120 miles de euros y al Comité científico y otros por 75 miles de euros).

Las actividades relativas a los programas científicos de la Sociedad acometidas externamente han supuesto un incremento de 1.260 miles de euros, lo que representa un incremento de un 37% en los seis primeros meses del año 2020 respecto del año 2019, principalmente como consecuencia de los avances en el desarrollo de fases clínicas de la molécula VAFIDEMSTAT (ORY-2001) e IADADEMSTAT (ORY-1001), al inicio de estudios clínicos en USA, así como los trabajos de adaptación a las fases finales de desarrollo de los compuestos de la compañía, lo que ha supuesto nuevos estudios toxicológicos, y el desarrollo de nuevos procesos de fabricación de compuestos y medicación.

De los avances en el desarrollo de fases clínicas de las moléculas VAFIDEMSTAT (ORY-2001)

En este epígrafe se recogen servicios exteriores de I+D y patentes, y corresponden principalmente a prestaciones de servicios realizadas mediante CROs, tales como la subcontratación de los desarrollos clínicos de ambas moléculas (IADADEMSTAT (ORY-1001) y VAFIDEMSTAT (ORY-2001)) correspondientes a las Fase IIa en las diversas indicaciones de interés (estudio realizado en centros hospitalarios, costes de monitorización, y análisis farmacocinéticos, fabricación de la medicación, o la preparación del diseño de los nuevos estudios y documentación regulatoria).

Finalmente, han continuado las actividades de Discovery para los proyectos más tempranos en dianas adicionales, así como trabajos dirigidos a explorar nuevas indicaciones de interés para la molécula ORY-3001.

El capítulo correspondiente a otros servicios presenta una reducción del 26,9% a lo largo de los primeros seis meses de 2020 respecto a los primeros seis meses de 2019. Entre otros, este capítulo, recoge gastos de mantenimiento, reparación y conservación, y gastos de viaje y representación de las actividades ordinarias de la Sociedad.

18.3. Auditoría de la información financiera histórica anual

Las cuentas anuales de la Sociedad correspondientes al ejercicio anual terminado el 31 de diciembre de 2017 han sido auditadas por GRANT THORNTON, S.L.P. con domicilio social en Avenida Diagonal 615, 08028 Barcelona, con Código de Identificación Fiscal B-08914830 e inscrito en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO231.

Por su parte, las cuentas anuales de la Sociedad correspondientes a los ejercicios anuales terminados el 31 de diciembre de 2018 y 2019 y los estados financieros intermedios correspondientes al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020 han sido auditadas por DELOITTE, S.L., con domicilio social en Madrid, Plaza Pablo Ruiz Picasso 1, 28020, Torre Picasso, con Código de Identificación Fiscal B-79104469 e inscrita en el Registro Oficial de Auditores de Cuentas (ROAC) con el número SO692.

18.4. Información financiera proforma

No se incluye en el presente Documento de Registro información financiera proforma.

18.5. Política de dividendos

18.5.1. Descripción de la política del emisor sobre el reparto de dividendos y cualquier restricción al respecto. Si el emisor no dispone de una política de este tipo, inclúyase la correspondiente declaración negativa.

La Sociedad no cuenta con una política sobre el reparto de dividendos. No obstante, no se descarta distribuir dividendos en el futuro como consecuencia de excesos de generación de efectivo, una vez se hayan cumplido los requerimientos previos derivados de acuerdos privados y/o requerimientos establecidos en la Ley de Sociedades de Capital.

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

La Sociedad no ha distribuido dividendos desde su constitución.

18.6. Procedimientos judiciales y de arbitraje

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

18.7. Cambio significativo en la posición financiera del emisor

No se han producido cambios significativos con respecto a la posición financiera de la Sociedad a 30 de junio de 2020.

19. INFORMACIÓN ADICIONAL

19.1. Capital social

19.1.1. Importe del capital emitido, y para cada clase de capital social

A la fecha del presente Documento de Registro, el importe nominal del capital social emitido es de 2.653.144,55 euros dividido en 53.062.891 acciones, de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas de la misma clase y serie, íntegramente suscritas y desembolsadas y representadas mediante anotaciones en cuenta.

Número de acciones autorizadas

La Junta General de accionistas, en su reunión celebrada con fecha 2 de septiembre de 2020, aprobó delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad la facultad de aumentar, en una o varias veces, el capital social de la Sociedad en un importe máximo de hasta el 50% del capital suscrito y desembolsado a la fecha de dicha autorización, así como la facultad para excluir, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente en los términos del artículo 506 de la Ley de Sociedades de Capital. A la fecha del Documento de Registro la Sociedad no ha hecho uso de la citada delegación.

Número de acciones emitidas e íntegramente desembolsadas y las emitidas pero aun no desembolsadas en su totalidad.

No existen dividendos pasivos, por encontrarse el capital social de ORYZON totalmente suscrito y desembolsado.

Valor nominal por acción, o indicación de que las acciones no tienen ningún valor nominal

Todas las acciones en que se divide el capital social de ORYZON tienen un valor nominal de 0,05 euros cada una.

Una conciliación del número de acciones en circulación al principio y al final del ejercicio.

El número de acciones en circulación a 31 de diciembre de 2019 era de 45.789.891, y a 30 de junio de 2020 era de 53.062.891, cifra que se corresponde con el número de acciones en circulación a la fecha de registro del presente documento.

19.1.2. Si hay acciones que no representan capital, número y las principales características de esas acciones

No existen acciones de la Sociedad que no sean representativas del capital social.

19.1.3. Número, valor contable y valor nominal de las acciones mantenidas por el emisor o en su nombre por sus filiales

A la fecha del presente Documento de Registro, la Sociedad posee 301.337 acciones propias representativas del 0,57% del capital social actual de ORYZON.

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

A la fecha del presente Documento de Registro, la Sociedad no tiene emitidos valores convertibles, canjeables o warrants.

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

La Sociedad no ha emitido derechos de adquisición y/u obligaciones con respecto al capital autorizado (ni ha adoptado acuerdos a tal efecto) ni existe compromiso alguno para aumentar el capital social de la Sociedad.

19.1.6. Información sobre cualquier capital de cualquier miembro del grupo que esté bajo opción o que se haya acordado condicional o incondicionalmente someter a opción y detalles de esas opciones, incluidas las personas a las que se dirigen esas opciones

A la fecha de registro del presente documento, no existe ningún acuerdo de opción sobre el capital de la Sociedad.

19.1.7. Historial del capital social, resaltando la información sobre cualquier cambio durante el período cubierto por la información financiera histórica

A continuación, se indican las últimas variaciones registradas tanto en el capital social como en el valor nominal de la acción de ORYZON durante el periodo cubierto por la información financiera histórica:

- La Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad, en su reunión celebrada en primera convocatoria con fecha 29 de junio de 2016, acordó aumentar el capital mediante la elevación del valor nominal de las acciones en circulación, de 0,04 euros a 0,05 euros, con cargo a la cuenta de prima de emisión de acciones, por un importe de 284.678,26 euros, siendo el capital resultante después de dicha ampliación de 1.423.391,3 euros.
- La Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad, en su reunión celebrada en primera convocatoria con fecha 29 de junio de 2016, acordó delegar en el Consejo de Administración la facultad de aumentar el capital social hasta la mitad del capital social, mediante aportaciones dinerarias y exclusión del derecho de suscripción preferente durante un plazo máximo de cinco (5) años, si bien esta facultad estaba limitada a ampliaciones de capital con exclusión del derecho de suscripción preferente realizadas al amparo de dicha autorización hasta la cantidad máxima correspondiente, en conjunto, al 20% del capital social de la Sociedad en ese momento, en virtud de lo dispuesto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad, en su reunión celebrada el 10 de marzo de 2017, al amparo de la delegación efectuada por la Junta General Ordinaria referida en el párrafo anterior, acordó aumentar el capital social, con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe nominal máximo de 284.678,25 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de un máximo de 5.693.565 acciones ordinarias, de 0,05 euros de valor nominal, a un tipo mínimo de emisión de 3,06 euros. Tras la finalización del periodo de suscripción y colocación de la ampliación llevado a cabo por la Sociedad y tras la fijación del precio total por acción en 3,20 euros, el capital social quedaba aumentado en un importe nominal de 284.678,25 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de 5.693.565 acciones ordinarias de 0,05 euros de valor nominal cada una, siendo éstas de la misma clase y serie que las acciones de la Sociedad en circulación, representadas mediante anotaciones en cuenta.

- La Junta General de accionistas, en su reunión celebrada con fecha 4 de abril de 2018, aprobó delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad la facultad de aumentar, en una o varias veces, el capital social de la Sociedad en un importe máximo de hasta el 50% del capital suscrito y desembolsado a la fecha de dicha autorización, así como la facultad para excluir, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente en los términos del artículo 506 de la Ley de Sociedades de Capital.

En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad, en su reunión celebrada el 25 de octubre de 2018, al amparo de la delegación efectuada por la Junta General Ordinaria referida en el párrafo anterior, acordó aumentar el capital social, con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe nominal de 248.091,65 euros, mediante la emisión y puesta en circulación de 4.961.833 acciones nuevas. Por tanto, el capital social de ORYZON quedó fijado en 1.956.161,20 euros, representado por

39.123.224 acciones de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas pertenecientes a una única clase y serie.

- La Junta General de accionistas, en su reunión celebrada con fecha 13 de mayo de 2019, aprobó delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad la facultad de aumentar, en una o varias veces, el capital social de la Sociedad en un importe máximo de hasta el 50% del capital suscrito y desembolsado a la fecha de dicha autorización, así como la facultad para excluir, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente en los términos del artículo 506 de la Ley de Sociedades de Capital.

En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad, al amparo de la delegación efectuada por la Junta General Ordinaria referida en el párrafo anterior, acordó en julio de 2019 y en junio de 2020 aumentar el capital social, con exclusión del derecho de suscripción preferente, por un importe nominal de 333.333,35 y 363.350 euros respectivamente, mediante la emisión y puesta en circulación de 6.666.667 y 7.273.000 acciones nuevas. Por tanto, el capital social de ORYZON quedó fijado en 2.653.144,55 euros, representado por 53.062.891 acciones de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas pertenecientes a una única clase y serie.

19.2. Estatutos y escritura de constitución

- 19.2.1. Registro y número de inscripción, si procede, y breve descripción de los objetivos y fines del emisor e indicación de dónde pueden encontrarse en los estatutos y la escritura de constitución actualizados.

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

El artículo 2 de los Estatutos Sociales de ORYZON establece que el objeto social de la Sociedad lo constituye:

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

- f) La fabricación en general de herramientas de software para el uso diagnóstico, de productos sanitarios de diagnóstico in vitro y de productos terapéuticos de salud humana.

Las actividades enumeradas, tal y como se afirma en los Estatutos Sociales, podrán ser desarrolladas por la Sociedad, total o parcialmente, de modo indirecto, mediante titularidad de acciones o participaciones en sociedades con objeto idéntico o análogo.

El CNAE que corresponde a las actividades del objeto social es el 7211 -Investigación y desarrollo experimental en biotecnología.

No obstante, tal como se ha indicado en el punto 9.1 del presente Documento de Registro, el objeto social y fines de la Sociedad han estado centrados en los últimos años, y así se contempla en su plan de negocio futuro, en el estudio, investigación, desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos mediante el desarrollo de moléculas químicas con aplicaciones terapéuticas en humanos y la investigación clínica en humanos de nuevas terapias con estas moléculas. El campo de actividad de la Sociedad se centra de forma preferencial en el área de la epigenética en diversas indicaciones, con especial énfasis en oncología y en enfermedades neurodegenerativas. La Sociedad podrá apoyarse de forma selectiva en alianzas con instituciones académicas y otras empresas para explorar el potencial de fármacos epigenéticos en otras indicaciones (como por ejemplo las enfermedades virales o inflamatorias).

19.2.2. Cuando existan varias clases de acciones vigentes, descripción de los derechos, preferencias y restricciones relativos a cada clase.

Todas las acciones de ORYZON actualmente en circulación, por ser éstas en su totalidad acciones ordinarias y pertenecientes a una única clase y serie, otorgan a sus titulares los mismos derechos políticos y económicos, recogidos en la Ley de Sociedades de Capital y en los Estatutos Sociales de ORYZON.

19.2.3. Breve descripción de cualquier disposición de las cláusulas estatutarias o del reglamento interno del emisor que tenga por efecto retrasar, aplazar o impedir un cambio en el control del emisor.

No existen disposiciones estatutarias vigentes ni reglamentos internos que tengan por efecto retrasar, aplazar o impedir un cambio de control en ORYZON.

20. CONTRATOS IMPORTANTES

20.1. Resumen de cada contrato importante, al margen de los contratos celebrados en el desarrollo corriente de la actividad empresarial, del cual sea parte el emisor o cualquier miembro del grupo, celebrado durante los dos (2) años inmediatamente anteriores a la publicación del Documento de Registro.

Respecto a los contratos relevantes de la Sociedad, ésta suscribió un primer gran Acuerdo con Roche de licencia de su molécula IADADEMSTAT (ORY-1001) por el cual se licenciaron de forma exclusiva los derechos de explotación comercial a nivel mundial.

No obstante, con fecha 19 de julio de 2017, Roche notificó a la Sociedad que, debido a un cambio en sus prioridades estratégicas de su porfolio, había decidido discontinuar el desarrollo clínico del fármaco experimental IADADEMSTAT (ORY-1001) (RG6016) y, como consecuencia

de esta decisión, los derechos de desarrollo y comercialización han sido recuperados por ORYZON sin que suponga coste alguno para ésta ni devolución de los importes recibidos en virtud de ese contrato.

En virtud de los términos del Acuerdo con Roche, ORYZON recuperó IADADEMSTAT (ORY-1001) con fecha efectiva de 19 de enero de 2018. En el momento de recuperar la molécula, ésta estaba en un estado más avanzado (lista para empezar estudios de Fase IIa) que cuando se realizó la licencia en 2014, que iniciaba Fase I. La Sociedad ha continuado con el desarrollo clínico de IADADEMSTAT (ORY-1001), actualmente en Fase IIa, siendo su objetivo alcanzar nuevos acuerdos de licencia.

No existen otros contratos (que no sea un contrato celebrado en el desarrollo corriente de la actividad empresarial) celebrados por ORYZON que contengan una cláusula en virtud de la cual la Sociedad tenga una obligación o un derecho que sean relevantes para este en la fecha del Documento de Registro.

21. DOCUMENTOS DISPONIBLES

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

<u>Documento</u> ¹	<u>Domicilio social ORYZON</u>	<u>Página web ORYZON</u> ²	<u>Página web CNMV</u> ³	<u>Registro Mercantil Madrid</u>
Escritura de constitución de ORYZON	Sí	No	No	Sí
Estatutos sociales vigentes	Sí	Sí	No	Sí
Reglamento del Consejo de Administración	Sí	Sí	Sí	No
Reglamento de la Junta General	Sí	Sí	Sí	No
Reglamento Interno de Conducta	Sí	Sí	Sí	No
Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2019 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2019	Sí	Sí	Sí	Sí
Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2018 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2018	Sí	Sí	Sí	Sí
Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2017 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2017	Sí	Sí	Sí	Sí

1: A excepción de aquella información que ha sido incorporada por referencia a este Documento de Registro, la documentación detallada a continuación no forma parte del folleto y no ha sido examinada o aprobada por la CNMV.

2: www.oryzon.com *

3: www.cnmv.es *

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

Este Documento de Registro está visado en todas sus páginas y firmado a 9 de octubre de 2020.

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

D. Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente del Consejo de Administración

ANEXO I: MEDIDAS ALTERNATIVAS DE RENDIMIENTO (APMs por sus siglas en inglés)

Adicionalmente a la información financiera contenida en este documento elaborada de acuerdo al PGC. Se incluye una medida alternativa de rendimiento (APM por sus siglas en inglés), basada en las Directrices sobre Medidas Alternativas de Rendimiento publicadas por ESMA, el 30 de junio de 2015 (ESMA/2015/1057), en cuanto a su cumplimiento de recomendaciones de ESMA.

Las Directrices ESMA definen las APMs como medidas financieras de rendimiento financiero que puede ser pasado o futuro, de la situación financiera o de los flujos de efectivo, excepto una medida financiera definida o detallada en el marco de la información financiera que es aplicable.

La Sociedad, utiliza la APMs "deuda financiera neta", que no ha sido auditada, y tiene como objetivo contribuir a una mejor comprensión de la evolución financiera de la Sociedad. Esta medida tiene carácter de información adicional, y en ningún caso sustituye la información financiera elaborada bajo el PGC. Asimismo, esta medida, tanto en su definición como en su cálculo, puede diferir de otras medidas similares elaboradas por otras sociedades y, consecuentemente, puede no ser comparable.

A continuación, se detalla la APM utilizada por la Sociedad:

Deuda financiera neta:

Calculado como la suma de las deudas a largo plazo más las deudas a corto plazo minorado por la partida de efectivo y otros activos líquidos y equivalentes, y las inversiones financieras a corto plazo. Cuanto mayor sea su resultado negativo, menor necesidad de obtención de recursos financieros futuros requerirá la Sociedad, por el contrario, cuanto mayor sea su resultado positivo, mayor necesidad de obtención de recursos financieros futuros requerirá la Sociedad.

30/06/2020			
RATIO	FÓRMULA	CÁLCULO	RESULTADO
Deuda financiera neta	(Deudas a largo plazo + Deudas a corto plazo - Efectivo y otros activos líquidos equivalentes - Inversiones financieras a corto plazo)	$(9.602.971 + 5.612.671 - 48.921.526 - 141.556)$	(33.847.539)

31/12/2019			
RATIO	FÓRMULA	CÁLCULO	RESULTADO
Deuda financiera neta	(Deudas a largo plazo + Deudas a corto plazo - Efectivo y otros activos líquidos equivalentes - Inversiones financieras a corto plazo)	$(6.698.905 + 6.546.565 - 35.110.993 - 141.556)$	(22.007.079)

31/12/2018			
RATIO	FÓRMULA	CÁLCULO	RESULTADO
Deuda financiera neta	(Deudas a largo plazo + Deudas a corto plazo - Efectivo y otros activos líquidos equivalentes - Inversiones financieras a corto plazo)	$(9.977.259 + 8.249.410 - 34.319.615 - 141.556)$	(16.234.502)

31/12/2017			
RATIO	FÓRMULA	CÁLCULO	RESULTADO
Deuda financiera neta	(Deudas a largo plazo + Deudas a corto plazo - Efectivo y otros activos líquidos equivalentes - Inversiones financieras a corto plazo)	(16.041.579 + 7.353.619 - 34.950.334 - 213.183)	(11.768.319)

ANEXO II: DOCUMENTOS INCORPORADOS POR REFERENCIA

- Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2019 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2019 ([enlace](#)).
- Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2018 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2018. ([enlace](#)).
- Cuentas Anuales, junto con el correspondiente informe de auditoría, e Informe de Gestión a 31 de diciembre de 2017 en el que se incluye como Anexo y formando parte integrante del mismo, el Informe Anual de Gobierno Corporativo del ejercicio 2017 ([enlace](#)).

GLOSARIO

Acuerdo con Roche: significa el acuerdo de licencia en exclusiva firmado por ORYZON GENOMICS, S.A. y F. HOFFMANN-LA ROCHE, LTD el 28 de marzo de 2014, con efectos 1 de abril de 2014, relativo a dos (2) de las diecinueve (19) familias de patentes que la Sociedad tenía en ese momento en torno a la diana LSD1 y que finalizó en enero de 2018.

ADDF: significa la fundación norteamericana de lucha contra el Alzheimer (*Alzheimer's Drug Discovery Foundation*).

AEMPS: significa la Agencia Española del Medicamento.

Alzheimer: Enfermedad de Alzheimer o EA

APMs: significa Medias Alternativas de Rendimiento, por sus siglas en inglés.

ANSM: significa la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*.

BPC: buenas prácticas clínicas

DCL: significa Demencia de Cuerpos de Lewy.

CEDE: significa la Confederación Española de Directivos y Ejecutivos.

CENIT: significa consorcios estratégicos nacionales de investigación técnica.

CGI: escala de Impresión Clínica Global, por sus siglas en inglés.

CGI-I: escala de Impresión Clínica Global de Mejoría Global de la enfermedad, por sus siglas en inglés.

CGI-S: escala de Impresión Clínica Global de Gravedad de la enfermedad y

CNMV: significa Comisión Nacional del Mercado de Valores.

Código de Buen Gobierno: Significa el código de buen gobierno de las sociedades cotizadas, aprobado por el Consejo de la CNMV el 18 de febrero de 2015.

CROs: *Contract Research Organizations*, significa el conjunto de empresas proveedoras que proporcionan a Oryzon flexibilidad en la gestión de los gastos e inversiones y permite limitar o eliminar el nivel de gastos de la sociedad si fuera necesario.

Crystax: significa CRYSTAX PHARMACEUTICALS, S.L.

CTA: significa la Autorización de Inicio de Estudios Clínicos, por sus siglas en inglés.

Documento de Registro: significa el documento de registro universal, el cual ha sido redactado de conformidad con el modelo establecido en el Anexo 2 del Reglamento Delegado (UE) 2019/980 de la Comisión por el que se completa el Reglamento (UE) 2017/1129 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta al formato, el contenido, el examen y la aprobación del folleto que debe publicarse en caso de oferta pública o admisión a cotización de valores

en un mercado regulado y por el que se deroga el Reglamento (CE) N.º 809/2004 de la Comisión.

EEUU: significa Estados Unidos de América.

EMA: significa Agencia Europea del Medicamento, por sus siglas en inglés.

Emisor: significa ORYZON GENOMICS, S.A.

EMRR: significa esclerosis múltiple remitente recidivante.

ESMA: significa European Securities and Markets Authority.

Estatutos Sociales: significa los vigentes estatutos sociales de ORYZON.

Factores de Riesgo: significa los factores de riesgo que se enumeran en la sección II del presente documento relativa a los factores de riesgo.

FDA: significa la autoridad regulatoria norteamericana Food and Drug Administration.

FDCA: significa la Food, Drug and Cosmetics Act.

GSK: significa GlaxoSmithKline.

HDAC: significa deacetilasas de histonas, por sus siglas en inglés.

HDAC-1: significa la Histona Deacetilasa-1.

HDAC-2: significa la Histona Deacetilasa-2.

Hitos de Desarrollo: significa los pagos por hitos de desarrollo con respecto a los Productos (tal como estos se definen en el Acuerdo con Roche).

I+D: significa la actividad de investigación y desarrollo.

ICJCE: significa Instituto de Censores Jurados de Cuentas de España.

IND: significa la Autorización de Nuevo Fármaco en Investigación, por sus siglas en inglés, tal y como ésta se define en la FDCA y en las regulaciones aplicables promulgadas por la FDA, o una solicitud equivalente en la agencia correspondiente en cualquier otro país o grupo de países, cuya presentación es necesaria para comenzar las pruebas clínicas de los Productos en seres humanos.

NPI: significa Inventario Neuropsiquiátrico, por sus siglas en inglés

ILP: significa incentivo a largo plazo.

Indicación SNC: significa todos los usos en enfermedades de los Capítulos V y VI del Acuerdo con Roche (trastornos mentales y del comportamiento y enfermedades del sistema nervioso, respectivamente).

IPC: significa índice de precios al consumo.

KDMs: significa histona demetilasa.

Licencia en exclusiva: significa la licencia de todos los derechos comerciales a nivel mundial y para todas las indicaciones clínicas del compuesto IADADEMSTAT (ORY-1001) y sus compuestos de repuesto que constituía el objeto del Acuerdo con Roche celebrado entre Roche y ORYZON.

Licencias Limitadas: significa licencias limitadas que se concedían a Roche bajo el acuerdo celebrado entre ésta y ORYZON.

LMA: significa leucemia mieloide aguda.

LMA-MLL: significa LMA con reordenamientos MLL, una variedad especialmente agresiva de la LMA.

LSD1: significa Demetelasa Especifica 1 de Lisinas.

MAO-B: significa mono amino oxidasa B.

MHRA: significa Agencia Británica del Medicamento.

OGDSL: significa ORYZON GENOMICS DIAGNÓSTICO, S.L.

ORYZON: significa ORYZON GENOMICS, S.A.

PCT: significa Tratado de Cooperación en materia de Patentes, por sus siglas en inglés.

PGC: significa el Plan General de Contabilidad aprobado por Real Decreto 1514/2007, de 16 de noviembre.

Política de Remuneraciones: significa la vigente política de remuneraciones de los consejeros de ORYZON.

Primer Préstamo ADDF: significa el préstamo concedido en el año 2010 por la ADDF a la Sociedad por un importe acumulado de desembolsos de 300.000 dólares de EEUU en el año 2015.

Programa: significa el programa inicial de desarrollo colaborativo de dos (2) años entre Oryzon, el Centro de Investigaciones Traslacionales y Clínicas y el centro de investigación y desarrollo de actividades de Roche en Norteamérica (situado en Nueva York).

Reglamento del Consejo de Administración: significa el reglamento del Consejo de Administración de ORYZON, cuyo texto refundido fue aprobado por el Consejo de Administración en su reunión celebrada el 2 de octubre de 2015, modificado por última vez con fecha 4 de abril del 2018.

Reglamento de la Junta General de Accionistas: significa el reglamento de la Junta General de accionistas de ORYZON, cuyo texto refundido fue aprobado por la Junta General de accionistas en su reunión celebrada el 2 de octubre de 2015, modificado por última vez con fecha 14 de junio de 2017.

Reglamento Interno de Conducta: significa el reglamento interno de conducta en los mercados de valores aprobado por el Consejo de Administración de ORYZON en su reunión celebrada el 2 de octubre de 2015, modificado por última vez con fecha 24 de octubre de 2016.

Retribución Fija: significa la remuneración consistente en una cantidad fija pagada a los miembros del Consejo de Administración de Administración de ORYZON que será determinada anualmente de forma individual por la Junta General de accionistas de la Sociedad para el ejercicio social en el que se adopte.

Roche: significa la multinacional farmacéutica F. HOFFMANN-LA ROCHE, LTD.

SCLC: significa cáncer de pulmón de células pequeñas, por sus siglas en inglés.

Segundo Préstamo ADDF: significa el préstamo concedido y desembolsado en el año 2015 por la ADDF a la Sociedad por un importe de 270.000 dólares de EEUU.

Sociedad: significa ORYZON GENOMICS, S.A.

SPMS: significa esclerosis múltiple progresiva secundaria, por sus siglas en inglés.

Tercer Préstamo ADDF: significa el préstamo concedido y desembolsado en el año 2017 por la ADDF a la Sociedad por un importe de 300.000 dólares de EEUU.

TDHA: significa trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

TEA: Trastorno del espectro autista.

TLP: trastorno límite de la personalidad.

UE: Unión Europea.

ZBI: Zarit Caregiver Burden Interview

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

Asesores legales:

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