

# ORYZON

# Sector Biotecnológico

# Oryzon avanza en sus estudios científicos y encuentra nuevos potenciales

#### **Acontecimientos recientes**

ORYZON anunció resultados preliminares satisfactorios de su ensayo clínico de Fase I-IIA en Leucemia Aguda de ORY-1001 en el 58th Annual Meeting de la American Society of Hematology (ASH) en San Diego, California, pues el fármaco es seguro y bien tolerado y muestra una excelente farmacocinética (PK).

Tras finalizar con éxito el ensayo clínico de Fase I-IIA del fármaco ORY-1001, Roche toma el testigo a Oryzon, asumiendo la financiación de los próximos ensayos necesarios, así como la posible comercialización posterior. Además, ampliará las indicaciones estudiadas, pues aunque inicialmente el fármaco se especializaba en el tratamiento de la leucemia aguda, se desarrollarán estudios de cáncer de pulmón de células pequeñas (ensayo clínico ya iniciado). En un futuro podrían desarrollarse otras indicaciones.

#### Próximos pasos en Oryzon

ORYZON prevé invertir 23 millones de euros para los próximos ensayos clínicos del ORY-2001:

- Empezar los ensayos clínicos de fase II orientada a evaluar la seguridad del mismo ya en pacientes y establecer primeros indicios de eficacia clínica en humanos.
- ✓ Continuar sus estudios en las indicaciones centradas en la enfermedad de Alzheimer.
- ✓ Ampliar los ensayos clínicos para evaluar su eficacia contra la esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington. La compañía ha manifestado disponer de datos preclínicos en indicaciones adicionales del Sistema Nervioso.

Actualmente, la compañía dispone de suficientes recursos financieros para afrontar los costes de la investigación de la fase dos en pocos pacientes, será necesario encontrar un partner industrial que asuma los costes posteriores pues se trata de indicaciones muy caras cuyas investigaciones duran varios años.

ORYZON fija como uno de los objetivos corporativos para 2017 preparar la Compañía para cotizar en el NASDAQ en un futuro próximo.

#### Valoración

Revisamos al alza la valoración de Oryzon incrementando de 156M€ a 279M€ (5,48€/acc a 9,79€/acc). Este notorio incremento es debido a los avances científicos de los últimos meses. En primer lugar, actualizamos nuestra valoración por los resultados satisfactorios obtenidos en los diferentes ensayos clínicos, y en segundo lugar, por la inclusión de la esclerosis múltiple como una indicación terapéutica adicional que el ORY-2001 puede tratar. En cuanto al tercer fármaco, ORY-3001, nos mantenemos conservadores y no le asignamos valor por estar en fase temprana y por la reserva mantenida hasta la fecha por la propia compañía en lo referente a la o las indicaciones en las que pretenden desarrollar este tercer fármaco.

#### Información Bursátil

Ticker	ORY SM
Sector	Biotecnológico
Número de acciones	28.467.826
Cotización 31/12/2016	4,35 €
Capitalización 31/12/2016	123.806.575 €
Free Float	32%
Precio objetivo	9,79/acc
Recomendación	Comprar
Página web:	www.oryzon.com
ISIN:	ES0167733015

Fuente: Bloomberg

#### **ORYZON GENOMICS, S.A.**

Empresa biofarmacéutica en fase clínica y líder europeo en el desarrollo de terapias basadas en epigenética.

Fundada en el año 2000 por Tamara Maes y Carlos Buesa. La empresa tiene su sede central en Barcelona, España, con 40 empleados, y está considerada como una compañía biofarmacéutica de referencia en España.

El principal programa oncológico ORY 1001 fue licenciado a Roche en 2014 por más de 500M\$ de valor.

ORYZON cuenta con una fuerte cartera de patentes, formada por más de 20 familias de patentes, con tecnología desarrollada internamente.

Empresa cotizada en Bolsa de Madrid.

En los últimos 12 meses, se han captado 32 M€ (equity + deuda) que proporcionan pulmón financiero a ORYZON hasta el segundo semestre de 2018.

## **Pipeline**

Oryzon dispone de una plataforma epigenética validada científicamente.

Oryzon estudia dos programas terapéuticos en desarrollo clínico con múltiples oportunidades de indicación y dispone de activos adicionales en desarrollo preclínico:

- ORY-1001 (para leucemia y tumores sólidos).
   El ensayo clínico en Fase I/IIA en leucemia aguda ha concluido satisfactoriamente, y Roche ha manifestado su intención de financiar los próximos ensayos, tras repasar los resultados obtenidos hasta la fecha.
- ORY-2001 (para Alzheimer, Parkinson, y otras demencias). Se progresa satisfactoriamente con los ensayos clínicos de fase I, y se descubre que el fármaco podría aplicarse a otras unidades terapéuticas como la esclerosis múltiple. La previsión para el primer semestre de 2017 es iniciar los ensayos de Fase II.
- ORY-3001 (para enfermedades no oncológicas). Tercer inhibidor de la desmetilasa-1 específica de lisinas (LSD1) de Oryzon ha iniciado fase pre-clínica.





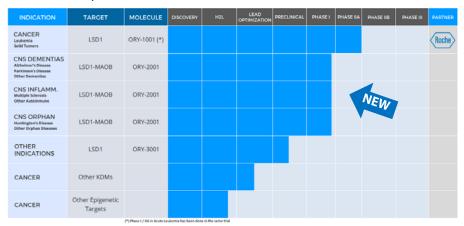
### **INDICE**

1. ORYZON GENOMICS	3
2. ORY-1001	3
3. ORY-2001	4
4. ORY-3001	5
5. ÚLTIMOS DATOS FINANCIEROS DISPONIBLES 3T2016	6
6. VALORACIÓN	6
DISCLAIMER	8



#### 1. ORYZON GENOMICS

ORYZON es una empresa centrada en la diana farmacéutica LSD1, encima epigenético que desmetila histonas: específicamente en las posiciones H3K4 y H3K9 en las formas mono y dimetiladas, cuyo pipeline engloba dos programas en fase clínica con indicaciones múltiples:



2. ORY-1001 ORYZON

Tras alcanzar satisfactoriamente los objetivos primarios y secundarios en el último estudio, así como haber obtenido información sobre la seguridad, farmacocinética (PK) y farmocodinamia (PD) de la molécula que guiarán los posteriores estudios clínicos en diferentes tipos de cáncer, ORYZON comunicó a la comunidad investigadora la inminente finalización del ensayo clínico en Fase I/IIA en leucemia aguda del fármaco epigenético ORY-1001.

A principios de Diciembre, ORYZON presentó en el Congreso Internacional de Hematología ASH-2016 celebrado en San Diego, California, datos preliminares de su Ensayo Clínico de Fase I-IIA en Leucimia Aguda de RG6016 (ORY 1001) cuyo informe final se emitirá a principios del 2017, una vez que se proceda al cierre definitivo del ensayo clínico:

- ✓ El ORY-1001 o RG6016, como será denominado a partir de ahora tras la cesión en el proceso de investigación de la molécula a Roche, ha demostrado ser bien tolerado tras el ensayo clínico realizado a 41 pacientes en un máximo de hasta tres ciclos de tratamiento.
- ✓ El fármaco ha demostrado tener una elevada biodisponibilidad (esto es, la fracción y la velocidad a la que la dosis administrada alcanza su diana terapéutica, por lo que implica alcanzar el tejido sobre el que realiza su actividad de una manera más rápida y eficaz) dado que ha sido administrado por vía oral, y ha mostrado tener unos parámetros farmacocinéticos excelentes (es lo que el organismo hace con el fármaco).
- ✓ En la primera fase del estudio se incluyeron 26 sujetos en 8 cohortes de dosis ascendente para establecer la dosis recomendada máxima del fármaco. Posteriormente, se realizó una Fase IIA, siendo una cohorte de extensión de la Fase I, sobre 14 pacientes para obtener resultados sobre los perfiles de PK y PD aplicados a los pacientes con subtipos específicos de RR-AML, así como unos resultados preliminares sobre la efectividad del fármaco.
- ✓ Los principales resultados obtenidos de este brazo adicional de extensión del ensayo clínico son los siguientes:
  - Se obtuvieron observaciones que apoyan la actividad antileucémica del fármaco.
  - Se detectó una inducción de la diferenciación celular por biomarcadores moleculares.
  - En el grupo de pacientes con fusión del gen MLL (n=6), 4 de ellos mostraron evidencia de diferenciación morfológica de blastos en sangre y/o médula ósea, en uno de ellos, además, se observó reducción en blastos medulares, alcanzando una respuesta parcial en médula ósea tras tres ciclos de tratamiento, y otro paciente presentó desaparición de blastos en sangre y enfermedad estable en médula ósea.

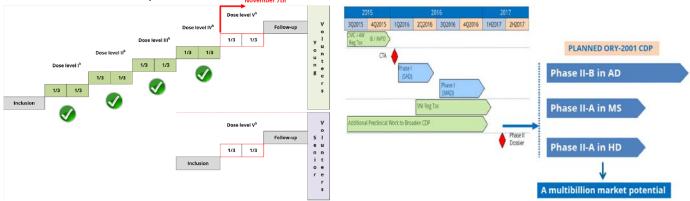


- En general, los 4 pacientes incluidos en el subtipo M6 de leucemia (eritroleucemia) fueron catalogados como enfermedad estable en médula ósea, y 2 de ellos mostraron respuesta parcial en médula ósea.
- Se identificaron biomarcadores farmacodinámicos (PD) que permiten monitorizar la respuesta al tratamiento con RG6016 (ORY-1001) en futuros estudios clínicos.
- Todos los pacientes con fusión del gen MLL con muestras evaluables para análisis por PD mostraron evidencia de diferenciación celular en blastos por análisis mediant gRT-PCR.
- Un alto porcentaje de los pacientes presentan diferentes grados de diferenciación en las células tumorales.
- Se dieron un 36% de respuestas clínicas objetivas en médula ósea (BM)(5/14).
- Dos remisiones medulares parciales de los pacientes de AML M6 (4 en total).
- Las respuestas parciales en médula ósea observadas, sugieren que la inhibición de la LSD1 puede ser una terapia para algunos pacientes de AML y apoya futuros ensayos clínicos en cánceres hematológicos y también en tumores sólidos tales como cáncer de pulmón de células pequeñas y otros.

#### 3. ORY-2001

Tras haber obtenido resultados satisfactorios en pruebas de concepto preclínicas en diferentes modelos de animales para la enfermedad de Alzheimer (AZ), Huntington (HD), Esclerosis Múltiple (MS) y dos enfermedades adicionales del SNC, ORYZON prevé invertir 23 millones de euros para los próximos ensayos clínicos del ORY 2001:

- ✓ ORYZON obtiene resultados satisfactorios en sus ensayos clínicos de Fase I (SAD) que evalúa la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia en diferentes cohortes, y avanza a la siguiente etapa del ensayo (MAD):
  - SAD: Dosis única ascendente administrada a 40 voluntarios sanos: todas las cohortes seguras. No se observaron efectos hematológicos ni otros efectos secundarios relevantes / significativos en ninguna cohorte.
  - MAD: Dosis Múltiple Ascendente (MAD) supondrá la participación de otros 48 voluntarios, entre los que se incluye a
    personas mayores. De momento, se han administrado cuatro niveles de dosis sin efectos hematológicos ni otros
    efectos secundarios relevantes / significativos observados, lo que sugiere que el ensayo de seguridad se terminará
    con resultados positivos.



- ✓ ORYZON estima tener su segundo compuesto, en esta ocasión para tratar enfermedades del SNC, en fase II durante el segundo trimestre del próximo año.
- ✓ La indicación principal de la molécula es el Alzheimer. Aunque la Fase I en voluntarios sanos permite estudiar la fase II en diferentes indicaciones adicionales.
- ✓ Oryzon prevé realizar en el segundo semestre de 2017 la Fases IIB en AD ya planificada, y la Fase IIA en MS y HD.
- ✓ Además, se están explorando indicaciones adicionales en otros modelos preclínicos.



Aunque actualmente el programa es propiedad exclusiva de ORYZON y la compañía dispone de suficientes recursos financieros para afrontar los costes de la investigación de la fase dos en pocos pacientes, será necesario encontrar un partner industrial que asuma los costes posteriores pues se trata de indicaciones muy caras cuyas investigaciones duran varios años.

#### **Alzheimer**

Los ensayos en modelos pre-clínicos de ratón que muestran déficits cognitivos desde 4-5 meses demuestran que el tratamiento con el fármaco reduce o elimina este déficit cognitivo a niveles equivalentes a los de los animales sanos-control, tras su aplicación durante 2 o 4 meses, medido por las pruebas de memoria de reconocimiento de objetos NORT.

ORYZON ha identificado diferentes biomarcadores de hipocampo tras el tratamiento de ORY 2001, fármaco que mejora la función cognitiva, la memoria y la neuroplastidad y disminuyen la neuroinflamación, particularmente ORY 2001 regula negativamente S100A9 en el Hipocampo (HC: la región del cerebro implicada en la memoria) de animales SAMP8.

#### **Esclerosis Múltiple**

Además, el segundo fármaco en desarrollo clínico de ORYZON, el ORY 2001 ha mostrado datos de eficacia preclínica en un modelo de animal de esclerosis múltiple.

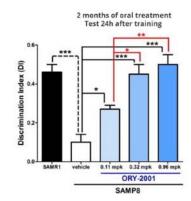
ORY-2001 regulaba negativamente S100A9 en el HC de animales SAMP8. El modelo de encefalitis experimental autoinmune (EAE) en ratones es un modelo en el que se ha descrito que S100A9 está sobrexpresado. Éste es un modelo muy usado en el campo de la Esclerosis Múltiple.

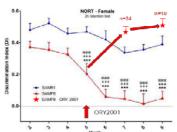
En el modelo de EAE, el tratamiento con ORY-2001 inhibe el desarrollo de la enfermedad y reduce tanto la incidencia como la severidad de la enfermedad en este modelo animal.

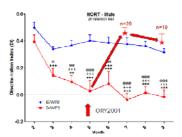
Después de la administración oral durante 2 semanas consecutivas en ratones, los resultados fueron positivos pues el tratamiento inhibió, en fase efectora de la enfermedad, el desarrollo de EAE y redujo la incidencia y gravedad de la enfermedad. En dosis más bajas todavía protege a los animales. De hecho, los animales tratados con ORY 2001 muestran una mayor celularidad en los órganos linfoides, lo que indica que la respuesta inmunitaria que desencadena la salida de las células T para atacar a las motoneuronas no parece haber sucedido.

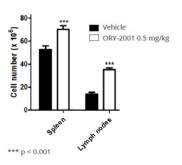
Esta es la primera vez que se reporta el beneficio de inhibir la demetilación de histonas en enfermedades autoinmunes y sugiere un potencial de ORY-2001 como una alternativa terapéutica en Esclerosis Múltiple.

# ORY 2001 los ratones SAMP-8 son un modelo experimental en el Alzheimer y muestran mejoras cognitivas









#### 4. ORY-3001

Se nomina como candidato a desarrollo en fase preclínica para indicaciones no oncológicas a un inhibidor específico de LSD 1.



#### 5. ÚLTIMOS DATOS DISPONIBLES 3T2016

- ✓ 40 empleados.
- √ 3,9 M€ ingresos donde las ventas aportan 0,7 M€, trabajos realizados para el propio inmovilizado 2,9
  M€ y las subvenciones 0,3 M€.
- ✓ Avanza con los programas de I+D cuya inversión es de 3,6M€ (2,9 M€ corresponden a desarrollo y 0,7 M€ a investigación). Además, amplía las posibles indicaciones efectivas del fármaco ORY 2001 al obtener datos de eficacia preclínica en un modelo de esclerosis múltiple.
- ✓ Disminuye el resultado neto acorde a la fase actual del modelo de negocio hasta -4,2M€.
- ✓ Balance sólido con aumento del pulmón financiero de los 21,7M€ en 2015 a 28,8€ en el 3T2016.
- ✓ El patrimonio neto se sitúa en 24M€ cubriendo el 47% del activo total.
- ✓ Aumenta en endeudamiento financiero total a 23,7M€, tras una ronda de financiación bancaria de préstamos a largo plazo por importe de 15,8M€ (10,5M€ en mayo y 5,3M€ en septiembre).
- ✓ Consumo actual de caja aproximado de 12,5M
  €

#### **6. VALORACIÓN**

En esta actualización, se valoran las mismas indicaciones terapéuticas que en nuestro último Equity Research (leucemia aguda AML; cáncer de pulmón de célula pequeña SCLC; sickle cell disease SCD; Alzheimer AD, y Huntingon HD), y se añade el potencial valor del tratamiento de la esclerosis múltiple (MS) debido a los resultados satisfactorios obtenidos en los últimos ensayos clínicos de Fase I muy avanzada, cuyas previsiones son avanzar con la Fase II durante la segunda mitad del ejercicio 2017.

Revisamos sustancialmente al alza la valoración de Oryzon de 156M€ a 279M€ (5,48€/acc a 9,79€/acc) debido a los siguientes factores:

- ✓ Incremento de la probabilidad de éxito de la indicación SCLC (cáncer de pulmón de célula pequeña) tras haber manifestado Roche su intención de seguir avanzando en las siguientes fases de estudio clínico. Se incrementa del 6% al 13,20% según el informe "Clinical Development Success Rates for investigational".
- ✓ Actualización del Mercado potencial del Alzheimer de acuerdo al informe "GlobalData report 2015", el cual estable un mercado de 13,300 millones de dólares en 2023.
- ✓ Actualización del potencial upfront (25M\$) y milestones (380M€\$) que podría recibir ORYZON de un partner industrial por las indicaciones conocidas por el momento que podría tratar el fármaco ORY 2001, es decir, estas cifras estimadas no incluyen potenciales indicaciones que de avanzar en su estudio aumentarían los ingresos. El acuerdo con un partner industrial podría firmarse antes de finalizar la Fase II, pero siempre en un estadío muy avanzando de la misma. Ambas cifras se han repartido entre las tres indicaciones más avanzadas (AD, HD y MS), y además los milestones por ventas se han asignado según la probabilidad de cada una de las indicaciones.
- ✓ Inclusión de la indicación terapéutica de la esclerosis múltiple dentro de la molécula ORY-2001 tras haber obtenido resultados muy atractivos en los primeros ensayos clínicos de Fase I, así como las últimas declaraciones de ORYZON en cuanto a su propósito de empezar la Fase IIA en la segunda mitad del ejercicio 2017.



✓ Para la esclerosis se han utilizado las siguientes hipótesis: existe un potencial de mercado a nivel mundial, según los informes de global data, de 17.200 millones de dólares que se incrementará hasta los 20.000 en 2024 (Fuente: GlobalData report 2015). Además, se considera que un Fármaco situado en el top 10 ventas podrá facturar hasta 1.900 millones de dólares. (Fuente: EvaluatePharma)

Esta valoración es conservadora en cuanto se ha aplicado un descuento a la probabilidad de éxito para la esclerosis múltiple publicada en el informe de Gasperis-Brigante, así como no se ha dado valor a una serie de indicaciones terapéuticas que podrían desarrollarse pero de las cuales ni Oryzon ni Roche, según aplique, han manifestado su estrategia y que por lo tanto incluiremos según sus comunicaciones. Esto aplica tanto a posibles indicaciones del ORY-1001, como a las del ORY-2001 como el Parkinson (mencionado por Orzyon en alguna presentación) o a las del tercer fármaco en fase preclínica del ORY-3001 de la que la se tendrá información a mediados del próximo año, según las declaraciones de Oryzon.

De manera segregada, la actualización es:

Molécula Indicación	Probabilidad de éxito	Cuota de Mercado Maxima	Valor Actual (M€)	Valor por acción (€/acc)
ORY-1001 AML	23,07%	17,00%	50,89	1,79
ORY-1001 SCLC	13,20%	17,00%	35,25	1,24
ORY-1001 SCD	6,00%	17,00%	9,27	0,33
ORY-2001 AD	10,45%	23,00%	84,17	2,96
ORY-2001 HD	10,45%	17,00%	18,61	0,65
ORY-2001 MS	18,00%	10,00%	95,33	3,35
Valor total moléculas	3		293,52	
Gastos I+D			-19,81	
DFN			5,10	
Valor objetivo		_	278,81	9,79



### Disclaimer

Este documento, así como los datos, opiniones, estimaciones, previsiones y recomendaciones contenidas en el mismo, han sido elaborados por Solventis, A.V., S.A. (en adelante Solventis), y se facilita sólo a efectos informativos.

El contenido del presente documento representa el fruto del estudio, trabajo y experiencia de Solventis en los temas comentados. Ninguna parte de este documento puede ser (i) copiada, fotocopiada o duplicada en ningún modo, forma o medio, (ii) redistribuida o (iii) citada, sin el permiso previo por escrito de Solventis. El presente informe ha sido emitido conforme a la Legislación Española y, por lo tanto, su uso, alcance e interpretación deberán someterse a dicha Legislación. La distribución de este documento en otras jurisdicciones o para los residentes de otras jurisdicciones también puede estar restringido por la ley, por lo que las personas en posesión de este documento deberán informarse acerca de esto, y observar, dichas restricciones.

La información aquí contenida procede de fuentes públicas fiables y, aunque se ha tenido un cuidado razonable para garantizar que dicha información resulte correcta, Solventis no manifiesta que sea exacta y completa, y no debe confiarse en ella como si lo fuera. Solventis no ofrece ninguna garantía, expresa o implícita en cuanto a su precisión, integridad o corrección. Dicha información está sujeta a cambios sin previo aviso. Solventis no asume compromiso alguno de comunicar dichos cambios ni de actualizar el contenido del presente documento.

Todas las opiniones y estimaciones incluidas en el presente documento constituyen la visión técnica personal del analista/s en la fecha de su emisión, pudiendo ser modificadas sin previo aviso. El acierto por parte del analista/s en recomendaciones pasadas no garantiza el éxito de las futuras.

El presente documento no presta asesoramiento financiero personalizado. Ha sido elaborado con independencia de las circunstancias y objetivos financieros particulares de las personas que lo reciben. El inversor que tenga acceso al presente informe debe ser consciente de que los valores, instrumentos o inversiones a que el mismo se refiere pueden no ser adecuados para sus objetivos específicos de inversión, su posición financiera o su perfil de riesgo ya que éstos no han sido tomados en cuenta para la elaboración del presente documento, y que los resultados históricos de las inversiones no garantizan resultados futuros.

El presente documento no constituye, bajo ningún concepto, una oferta, invitación o solicitud de compra, venta, suscripción o negociación de valores o de otros instrumentos o de realización o cancelación de inversiones, ni puede servir de base a ningún contrato, compromiso o decisión de ningún tipo. Cualquier decisión de compra o venta debería adoptarse teniendo en cuenta la totalidad de la información pública disponible y no fundamentarse, exclusivamente, en el presente documento. Así mismo, cualquier decisión de inversión sobre los mismos deberá adoptarse de acuerdo al propio criterio del inversor y/o de los asesores que éste considere oportunos.

Solventis no asume responsabilidad alguna derivada de cualquier posible pérdida, directa o indirecta, que pudiera derivarse del uso de la información contenida en este documento. El inversor tiene que tener en cuenta que la evolución pasada de los valores o instrumentos o resultados históricos de las inversiones no garantizan la evolución o resultados futuros.

Solventis, así como sus consejeros, directores, empleados, clientes bajo un contrato de gestión, asesoramiento y/o intermediación, pueden (i) tener una relación comercial relevante con la Compañía a la que se refiere el presente documento; (ii) tener una posición directa o indirecta en cualesquiera de los valores o instrumentos emitidos por la Compañía; (iii) negociar con dichos valores o instrumentos por cuenta propia o ajena, incluso actuando como creador de mercado de los mismos u otorgando liquidez; (iv) disponer de derechos de cualquier tipo para la adquisición de valores emitidos por la Compañía analizada o vinculados directa y fundamentalmente a estos últimos; (v) proporcionar servicios de asesoramiento o servicios análogos dentro de su objeto social al emisor de los valores o instrumentos; (vi) tener intereses o llevar a cabo transacciones relacionadas con los valores, ya sea con carácter previo o posterior a la publicación del presente informe.

Los empleados de los departamentos de ventas u otros departamentos de Solventis pueden proporcionar comentarios de mercado, de forma verbal o escrita, o estrategias de inversión a los clientes que reflejen opiniones contrarias a las expresadas en el presente documento.



Solventis A.V., S.A. ha mantenido y mantiene relaciones comerciales con Oryzon Genomics, S.A., que se concretan, en el momento de la publicación del presente documento, en la prestación de los servicios de Corporate Broking y Proveedor de Liquidez.

**Sistema de recomendaciones**: El periodo al que se refiere la recomendación se establece entre seis meses y un año. Las recomendaciones son relativas a la cotización del valor a fecha de emisión del presente documento. Se establecen 3 tipos de recomendación.

- Comprar Potencial revalorización del valor superior al 15%.
- Mantener Evolución estimada del valor entre -15% y +15 %.
- Vender Comportamiento estimado al menos del -15%.

Solventis A.V. es una empresa de servicios de inversión que está bajo la supervisión de la Comisión Nacional del Mercado de Valores (CNMV), y consta inscrita en el Registro de Empresas de Servicios de Inversión con el número 244.

## **CONTACTOS:**

Marta Traver

Corporate Finance Analista Financiera

T. (+34) 933 945 848 mtraver@solventis.es

Manuel González

Corporate Finance Analista Financiero

T. (+34) 932 009 578 mgonzalez@solventis.es