



**INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DE ORYZON GENOMICS, S.A. EN RELACIÓN CON LA EMISIÓN DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES EN ACCIONES POR UN IMPORTE NOMINAL DE 2.700.000 EUROS, CON EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE, AL AMPARO DE LA DELEGACIÓN CONFERIDA POR LA JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS DE 2 DE SEPTIEMBRE DE 2020, BAJO EL PUNTO DECIMOSEGUNDO DEL ORDEN DEL DÍA.**

25 de noviembre de 2023

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETO DEL INFORME

El presente informe se formula por el Consejo de Administración de Oryzon Genomics, S.A. ("**Oryzon**" o la "**Sociedad**") en relación con la emisión de obligaciones convertibles en acciones de la propia Sociedad por un importe nominal de 2.700.000 euros (las "**Obligaciones Convertibles**"), con exclusión del derecho de suscripción preferente, todo ello al amparo de la delegación conferida al Consejo de Administración, bajo el punto decimosegundo del Orden del Día, por la Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad celebrada el 2 de septiembre de 2020.

En este sentido, de acuerdo con lo previsto en los artículos 286, 414.2, 417, 510 y 511 del texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio (la "**Ley de Sociedades de Capital**") y concordantes del Reglamento del Registro Mercantil, aprobado por el Real Decreto 1784/1996, de 19 de julio, el referido acuerdo de emisión requiere la formulación por el Consejo de Administración del presente informe justificativo.

## 2. INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN A LOS EFECTOS DEL ARTÍCULO 286 DE LA LEY DE SOCIEDADES DE CAPITAL.

La emisión de las Obligaciones Convertibles del que trae causa el presente informe se enmarca dentro del nuevo acuerdo de financiación (el "**Acuerdo de Financiación**") alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green SA (el "**Inversor**" o "**Nice & Green**"), por el cual este último se ha comprometido a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 45.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon (la "**Operación**").

Este nuevo Acuerdo de Financiación sustituye el acuerdo de inversión alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green el 4 de julio de 2022, por el cual esta última se comprometía a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 20.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon y el cual ha quedado sin efectos.

En virtud de este nuevo Acuerdo de Inversión y a diferencia del anterior, Nice & Green se ha comprometido a aportar capital a la Sociedad de forma regular durante un periodo de tiempo mayor (36 meses), a cuyos efectos—y siempre a solicitud de la Sociedad—Nice & Green suscribirá un tramo inicial de 4.000.000 euros y subsiguientes tramos adicionales hasta alcanzar los 45.000.000 euros (sujeto a las condiciones habituales y al progreso de los ensayos clínicos en curso y a la liquidez de la acción de Oryzon), todo ello de conformidad con lo dispuesto en el Acuerdo de Financiación, siendo el importe comprometido por el Inversor sustancialmente superior al comprometido en virtud del acuerdo de 2022. En todo caso, la Sociedad tendrá la facultad de terminar anticipadamente el Acuerdo de Financiación en cualquier momento, así como suspenderlo en caso de que fuera a llevar a cabo una operación de capital que lo requiriese.

Asimismo, en el marco del Acuerdo de Financiación, la Sociedad debe (i) abonar al Inversor una comisión de estructuración de 2.700.000 euros, equivalente al 6% del compromiso total asumido por Nice & Green (que asciende a un importe de 45.000.000 euros) habiéndose comprometido el Inversor a destinar el importe de la comisión de estructuración a la suscripción de Obligaciones Convertibles con carácter simultáneo a la suscripción por Nice & Green del primer tramo de 4.000.000 de euros en obligaciones convertibles bajo el Acuerdo de Inversión. La conversión de estas obligaciones convertibles podrá ser atendida por la Sociedad con nuevas acciones o con acciones ya existentes.

De otro lado, la Sociedad se ha comprometido a abonar, el 15 de diciembre de 2023, 1.800.000 euros adicionales como depósito temporal para asegurar el cumplimiento de ciertas obligaciones por parte de la Sociedad para el supuesto de que no fuera posible llevar a cabo la conversión de las obligaciones convertibles que se emitan en el marco de la Operación. El importe del depósito también será destinado por el Inversor a la suscripción de obligaciones convertibles.

Esta Operación permitirá obtener financiación con unas condiciones muy favorables (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón), en interés y beneficio de la Sociedad y el conjunto de sus accionistas, siendo el Acuerdo de Financiación el procedimiento más idóneo en el actual contexto macroeconómico para la obtención de financiación en la medida en que (i) la emisión de obligaciones convertibles permite diversificar las fuentes de financiación de la Sociedad, ya que el inversor Nice & Green conforma una fuente de financiación distinta a la bancaria y a los inversores en valores de renta fija; y (ii) los bonos convertibles contemplados en el Acuerdo de Financiación se presentan en términos económicos como un mecanismo diferido de emisión de acciones y de incremento del capital, que debe permitir a la Sociedad reforzar sus recursos propios y reducir su nivel endeudamiento.

Los fondos que se reciban de Nice & Green en el marco de la Operación permitirán a Oryzon captar recursos para, en el actual contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina—que están provocando, entre otros una crisis de suministros y desabastecimiento a nivel mundial, una escalada de la inflación, una amenaza de recesión global y, en general, la desestabilización de los mercados financieros—, fortalecer el balance de la Sociedad (mejorando su estructura de recursos propios) y facilitar el acceso a las oportunidades descritas por Oryzon en su plan de negocio.

En este sentido, el plan de negocio de la Sociedad para presente ejercicio 2023 y sucesivos, incluye el desarrollo clínico de varios ensayos que se resumen a continuación.

La Sociedad cuenta actualmente con un programa de inhibidores de LSD1 (Lysine Specific Demethylase-1) que está siendo desarrollado en los campos de la oncología y las enfermedades del sistema nervioso central.

En el campo de las enfermedades oncológicas, dicho programa se está desarrollando, de forma particular, en torno al fármaco denominado IADADEMSTAT, el cual está siendo desarrollado para el tratamiento de cánceres hematológicos, como la leucemia

mieloide aguda ("**LMA**") y para tumores sólidos, como el cáncer de tipo neuroendocrino como por ejemplo el cáncer de pulmón de células pequeñas ("**CPCP**").

En leucemia, la Sociedad está desarrollando IADADEMSTAT para el tratamiento de la LMA. Oryzon finalizó en 2022 el ensayo clínico ALICE, un estudio de Fase II abierto, de un solo brazo que ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de IADADEMSTAT en combinación con azacitidina en pacientes con LMA ancianos o no aptos para quimioterapia intensiva recién diagnosticados. Los resultados se presentaron en diciembre de 2022 dentro de la 64ª Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en una presentación oral titulada "Iadademstat Combination with Azacitidine Is a Safe and Effective Treatment in First Line Acute Myeloid Leukemia. Final Results of the ALICE Trial", presentada por la Dra. Olga Salamero, del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona, España. Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81% (22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14 CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). La ORR histórica en la población de LMA anciana o no elegible tratada con azacitidina sola es del 28%. Las respuestas fueron profundas y duraderas: el 71% de los pacientes CR/CRi alcanzó la independencia de transfusiones y el 82% de las muestras CR/CRi evaluadas presentaron enfermedad residual negativa (100% de 7 CRs y 50% de 4 CRis), así como rápidas (a los dos meses). La dosis recomendada para futuros estudios se ha definido como 90 µg/m<sup>2</sup>/d de iadademstat en combinación con el tratamiento estándar de azacitidina. A esta dosis, la unión a la diana LSD1 alcanzó sistemáticamente >90%, traducándose en una mayor calidad de las respuestas sin comprometer la seguridad, y la mediana de supervivencia fue de más de 1 año (con tasas de supervivencia del 50% y 42% después de 12 y 18 meses, respectivamente). Es de destacar que se observaron respuestas en pacientes con LMA con una amplia variedad de mutaciones, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de iadademstat en LMA. Todos los pacientes FLT3+ incluidos en ALICE (100%; 3 de 3) y una elevada proporción de pacientes TP53+ (75%; 6 de 8) respondieron. Los pacientes con subtipos de LMA monocítica (M4/M5) también mostraron altos niveles de respuesta (86%; 6 de 7). La calidad de los datos presentados hizo que fuera seleccionada por el Comité Científico como una de las 25 comunicaciones finalistas más relevantes en Leucemia en la presente edición el Congreso.

La Sociedad ha iniciado un nuevo ensayo clínico en LMA, el ensayo FRIDA. FRIDA es un estudio de Fase Ib/II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para investigar la eficacia y la seguridad de la combinación de IADADEMSTAT con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas anteriores de tratamiento de la LMA. Este estudio ya ha recibido la aprobación de la FDA y se halla en fase de reclutamiento habiéndose reclutado la primera cohorte de 6 pacientes y estando en vías de culminarse la segunda cohorte de 6 pacientes adicionales.

En febrero de 2021 la Agencia Norteamericana del Medicamento (la "**FDA**"), ha concedido a Oryzon la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA. La Agencia Europea del Medicamento ya había otorgado previamente la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA.

En junio de 2022, la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) ha otorgado la designación de medicamento huérfano a su inhibidor de LSD1 en fase clínica, IADADEMSTAT, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

En julio de 2022, la compañía firmó un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo (CRADA, por sus siglas en inglés) con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Según los términos del acuerdo, Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional del inhibidor de LSD1 de Oryzon en fase clínica, iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos. Como resultado de este acuerdo la compañía ha recibido expresiones de interés de varios Centros estadounidenses de élite para realizar ensayos clínicos promovidos directamente por investigadores norteamericanos que se encuentran en diversas fases de diseño, aprobación y lanzamiento.

El CPCP representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón (25.000 a 35.000 pacientes por año), por lo que constituye a día de hoy una necesidad médica grave no satisfecha, con una supervivencia media de solo 2 a 4 meses para los pacientes que no reciben un tratamiento activo y un 5% de tasa de supervivencia general a los 5 años. A pesar de las recientes aprobaciones en EE.UU. del uso de anticuerpos I-O (inhibidores de puntos de control inmunitarios) en primera línea (1L), los avances conseguidos en periodos libre de progresión de la enfermedad y supervivencia son muy modestos. La necesidad sobre la extensión de terapias más allá de la actual aprobación de I-O como 1L y 3L, subrayan la necesidad médica y las oportunidades para nuevos mecanismos de acción en una indicación muy huérfana de alternativas terapéuticas.

El potencial terapéutico de IADADEMSTAT en CPCP fue puesto de manifiesto por una publicación en Science Signaling (Auger et al., Feb.2019). Estos y otros motivos movieron a la Sociedad a llevar a cabo en 2019 y 2020 un estudio piloto de Fase IIa de búsqueda de dosis denominado CLEPSIDRA destinado a evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de IADADEMSTAT en combinación con platino-etopósido. En el ensayo, los pacientes recibían IADADEMSTAT más carboplatino/etopósido durante cuatro a seis ciclos, y posteriormente podían continuar en tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia. Si bien la combinación de IADADEMSTAT más carboplatino-etopósido produjo efectos adversos hematológicos, no se observaron toxicidades de otro tipo. El análisis sugirió que la hematotoxicidad fue provocada, principalmente, por el platino-etopósido, ya que ninguno de los seis pacientes que sólo fueron tratados con IADADEMSTAT durante al menos un ciclo desarrolló toxicidad hematológica. La combinación presentó resultados de eficacia clínica alentadores, con un 40% de pacientes con remisiones parciales (en cuatro de diez pacientes), más dos respuestas adicionales con estabilizaciones de la enfermedad. Una de las remisiones parciales fue una respuesta a largo plazo de más de un año. El paciente mostró inicialmente una reducción tumoral del 78,7% tras seis ciclos de tratamiento con la combinación; posteriormente recibió tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia y la reducción tumoral continuó, con una reducción tumoral del 90,3% al final del 16º ciclo.

Recientemente, una serie de estudios independientes realizados por un equipo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC EE.UU.) demostraba una elevada sinergia del uso de ORY-100 (IADADEMSTAT) con inhibidores de punto de control celular (ICIs o check point inhibitors) reforzando la hipótesis de que IADADEMSTAT puede tener un uso terapéutico en estos pacientes combinado con ICIs (Nguyen et al., 2022). Como resultado de estos resultados, el grupo investigador dirigido por el Dr. Charles Rudin, una de las eminencias en el campo, ha solicitado al NIH dentro del programa CRADA mencionado más arriba, la aprobación de un Ensayo aleatorizado de fase I de determinación de dosis y fase II de IADADEMSTAT combinado con el mantenimiento de la inhibición de puntos de control inmunitarios tras la quimioinmunoterapia inicial en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extendido. Este ensayo está promovido por el MSKCC de Nueva York.

Esta indicación de CPCP se ha convertido en una de las apuestas de la Sociedad en el desarrollo actual de IADADEMSTAT. Oryzon tiene la intención de iniciar un nuevo ensayo clínico en CPCP con IADADEMSTAT. Este estudio, denominado STELLAR, será un estudio de Fase Ib/II de dos brazos, abierto y aleatorizado, de IADADEMSTAT más un inhibidor de puntos de control inmunitarios ("ICI"), en pacientes con CPCP metastásico en primera línea.

También en tumores neuroendocrinos, La Sociedad ha iniciado recientemente un estudio colaborativo de Fase II con IADADEMSTAT en pacientes con carcinomas neuroendocrinos (CNE) de alto grado en recaída/refractarios (pulmonares como el CPCP o extrapulmonares como el tumor de próstata u otras tumoraciones genitourinarias o gastrointestinales). Este ensayo se lleva a cabo en el marco de un acuerdo marco de investigación clínica colaborativa suscrito entre Oryzon y el Fox Chase Cancer Center (FCCC), en virtud del cual FCCC llevará a cabo diferentes ensayos clínicos colaborativos de IADADEMSTAT en combinación, y Oryzon aportará financiación, el fármaco y conocimientos técnicos. El estudio evaluará la seguridad y eficacia de IADADEMSTAT en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o CNE extrapulmonares de alto grado en recaída o refractarios. El estudio ha iniciado ya el reclutamiento.

La Sociedad está, además, activamente invirtiendo en el desarrollo clínico de un segundo fármaco experimental, VAFIDEMSTAT, para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso: psiquiátricas, neurodegenerativas y síndromes de neurodesarrollo.

La Sociedad ha llevado a cabo sendos ensayos clínicos en Fase IIa, REIMAGINE y REIMAGINE-AD, donde se evaluó el efecto de VAFIDEMSTAT para tratar la agresividad en pacientes en tres enfermedades psiquiátricas - trastorno límite de la personalidad ("TLP"), trastorno de déficit de atención e hiperactividad ("TDAH") y trastorno del espectro autista ("TEA") y en enfermedad de Alzheimer ("EA") moderada y severa, respectivamente. En julio de 2020, la Sociedad informó de los datos finales de REIMAGINE con VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP, TDAH y TEA. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el control de la agresión en los datos agregados, así como para cada una de las tres cohortes de enfermedades de forma independiente. Además de la reducción de la agresividad, VAFIDEMSTAT también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, escala utilizada para evaluar de forma global la situación del paciente, tanto en los datos agregados como

en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en las escalas específicas de la enfermedad, especialmente la escala BPDCL en los pacientes con TLP. Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

Con los datos anteriores Oryzon ha iniciado dos ensayos de Fase IIb en TLP ("**ensayo PORTICO**") y en esquizofrenia ("**ensayo EVOLUTION**") con VAFIDEMSTAT.

PORTICO es un estudio de Fase IIb multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP. El ensayo tiene dos objetivos primarios: la reducción de la agresividad/agitación y la mejora global de la enfermedad. El estudio debía incluir 188 pacientes, con 94 pacientes en cada brazo, y tenía preespecificado un análisis intermedio predefinido con la FDA para descartar la posible futilidad y ajustar, si era necesario, el tamaño de la muestra en caso de una variabilidad excesiva en torno a las variables de evaluación o una tasa de placebo inesperadamente alta. El estudio está aprobado en España, Alemania, Bulgaria, Serbia y Estados Unidos e inició el reclutamiento en el primer semestre de 2021. En marzo de 2023 se realizó el análisis intermedio (AI) predefinido con los datos de los primeros 90 pacientes que habían concluido al menos dos tercios del ensayo. El resultado de este AI fue que PORTICO no era fútil y debía continuar tal cual sin aumentar el número de pacientes a reclutar. PORTICO reclutó el último paciente en julio de 2023.

El Comité de Monitorización de Datos (CMD) independiente que se ha reunido de forma regular durante el ensayo. Los datos presentados en el Congreso del *European College of Neuropsychopharmacology*, ECNP-2023 corresponden al análisis de los datos de seguridad ciegos agregados con fecha de corte 23 de agosto de 2023. En septiembre de 2023, PORTICO había aleatorizado a 210 participantes. Los resultados de seguridad presentados obtenidos de los 198 pacientes aleatorizados iniciales recomendaron continuar el ensayo sin modificaciones hasta reclutamiento completo. Los datos de seguridad actuales de PORTICO están alineados con los datos de ensayos anteriores de vafidemstat y siguen respaldando que vafidemstat es seguro y bien tolerado

En noviembre de 2023, la compañía anunció la última visita del último paciente en su ensayo de Fase IIb PORTICO en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) con lo que se finalizaba la fase de participación de pacientes en el estudio. La compañía está en estos momentos dedicando sus esfuerzos a la limpieza de datos, el cierre de la base de datos, y el análisis estadístico. Los resultados preliminares están previstos para el primer trimestre de 2024.

EVOLUTION es un nuevo ensayo clínico de Fase IIb doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de VAFIDEMSTAT sobre los síntomas negativos y la cognición en pacientes con esquizofrenia. Este proyecto está parcialmente financiado con fondos públicos del Ministerio de Ciencia e Innovación. El estudio planea reclutar a 100 pacientes, 50 en cada brazo, y tendrá un análisis intermedio para evaluar la futilidad y la potencia estadística. El estudio se llevará a cabo en España (Europa) y se encuentra en fase de reclutamiento.



Oryzon también está llevando a cabo una investigación innovadora con VAFIDEMSTAT en el ámbito de la medicina de precisión en enfermedades monogénicas del SNC.

Un equipo investigador de la Universidad Johns Hopkins de Maryland (EE.UU.) demostró en un estudio independiente que la inhibición farmacológica de LSD1 producía mejoras sistémicas importantes en ratones modelos del síndrome de Kabuki que reproducen de forma casi integra los síntomas de este síndrome en pacientes pediátricos. Con este racional la compañía está explorando el potencial de VAFIDEMSTAT en enfermos del síndrome de Kabuki. Este síndrome está causado por una mutación en un gen (MLL2), cuya ausencia produce múltiples defectos neurológicos, cardiológicos e inmunológicos. La Sociedad está diseñando un ensayo clínico con VAFIDEMSTAT en síndrome de Kabuki con los principales líderes de opinión y partes interesadas de la comunidad del síndrome de Kabuki. Este ensayo de Fase I/II en niños mayores de 12 años y adultos jóvenes, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que explorará la seguridad y la eficacia de VAFIDEMSTAT en la mejora de varias deficiencias descritas en estos pacientes.

Oryzon cuenta también con un tercer inhibidor de LSD1, el candidato preclínico de ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas públicamente, con datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme SCD por sus siglas en inglés). ORY-3001 ha demostrado en modelos preclínicos de ratón y primates que es capaz de incrementar de forma notable la expresión de la hemoglobina fetal. La administración de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos que se presentarán confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme

La hemoglobina fetal es capaz de compensar la patología producida por la mutación en la hemoglobina adulta e incrementos de los niveles de hemoglobina fetal se correlacionan directamente con un incremento de la esperanza de vida y un menor deterioro orgánico de los pacientes con SCD. Recientemente en un anuncio histórico para el campo de la anemia falciforme (ECF), las autoridades del Reino Unido han concedido la aprobación a Casgevy, la terapia CRISPR-Cas9 desarrollada por Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics basándose en el beneficio clínico de elevar los niveles de hemoglobina fetal, validando por tanto a nivel regulatorio, la aproximación de Oryzon con ORY-3001 en SCD.

La compañía tiene también en fase temprana de desarrollo otros programas contra diversas dianas epigenéticas. Este es el caso por ejemplo de ORY-4001, un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa 6 (HDAC-6), que ha sido recientemente nominado candidato clínico y que ha mostrado resultados preclínicos positivos en modelos de enfermedades neuromotoras como, por ejemplo, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

La CMT es una enfermedad progresiva y degenerativa que afecta a los nervios periféricos. Afecta a 150.000 estadounidenses y más de 3 millones de personas en todo el mundo. Es una de las afecciones más prevalentes entre las enfermedades raras y



actualmente carece de tratamientos o curas eficaces. La CMT está causada por diversas mutaciones genéticas. La CMT1A es la forma más prevalente, y representa aproximadamente la mitad de todas las personas con CMT.

El tratamiento con ORY-4001 logró revertir los síntomas de progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). ORY-4001 era capaz de revertir de manera dosis-dependiente los fenotipos CMT1A. En particular, el tratamiento con ORY-4001 mejoraba la mielinización y restauraba la integridad de los axones en el nervio ciático, y mejoraba los potenciales de acción muscular compuestos y la conducción nerviosa en comparación con los animales no tratados. Es de destacar que los animales tratados con ORY-4001 mostraron una recuperación significativa del peso corporal, lo que sugiere una mejora fisiológica general. Las dosis utilizadas en este estudio con animales fueron seguras y por debajo de la dosis máxima tolerada, lo que permite considerar un posible aumento de la dosis en estudios adicionales para profundizar en el beneficio terapéutico. Estos datos se presentaron en Junio de 2023 en la Conferencia anual de la Sociedad de Neurología Periférica (PNS-2023) celebrada en Copenhague del 17 al 20 de junio de 2023.

Fruto del interés despertado por nuestro candidato clínico es la reciente concesión por parte de la Asociación Americana de esclerosis lateral amiotrófica (ELA o ALS por sus siglas en inglés). Esta asociación ha concedido a Oryzon una subvención de 498.690 dólares para apoyar el desarrollo preclínico de ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC6, en la esclerosis lateral amiotrófica. La ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurológica rara que afecta a las neuronas motoras que controlan el movimiento muscular voluntario. Los músculos voluntarios son los que elegimos mover para producir movimientos como masticar, caminar y hablar. La enfermedad es progresiva, lo que significa que los síntomas empeoran con el tiempo. Con el tiempo, los enfermos de ELA pierden la capacidad de iniciar y controlar los movimientos musculares, lo que a menudo conduce a la parálisis total y a la muerte entre dos y cinco años después del diagnóstico. La ELA no tiene cura y no existe ningún tratamiento eficaz para invertir su progresión. Según estudios de población realizados en EE.UU., cada año se diagnostica ELA a algo más de 5.600 personas. Se calcula que hasta 30.000 estadounidenses padecen la enfermedad en un momento dado. Alrededor del 90% de los casos de ELA se producen sin antecedentes familiares conocidos ni causa genética. El 10% restante, conocido como ELA familiar, se hereda a través de un gen mutado con una conexión conocida con la enfermedad. La inhibición o depleción de HDAC6 se ha descrito previamente como un tratamiento potencialmente eficaz para la ELA que proporciona protección en varios modelos de ratón o iPSCs humanas de ELA.

Es importante recalcar que el avance en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales constituye el eje fundamental de creación de valor de las compañías biotecnológicas como Oryzon, ya que reduce la incertidumbre tecnológica y clínica, incrementando de forma objetiva sus posibilidades de ser aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes humanos y ampliando por consiguiente el valor financiero de los diferentes programas en los que el fármaco se desarrolla. Estos avances objetivos facilitan la consecución posterior de recursos adicionales en condiciones favorables, aumentando la posibilidad de acuerdos de licencia con

grandes compañías farmacéuticas en mejores condiciones, e incrementando incluso el atractivo de la Sociedad en futuras operaciones de consolidación.

Los fondos captados, por tanto, serán clave en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales y en la realización de los correspondientes ensayos clínicos dimensionados en los tamaños ya indicados en términos de pacientes reclutados. Dicho dimensionamiento óptimo se producirá al reclutar los pacientes necesarios para determinar los objetivos de los ensayos sin que el número de pacientes implicados deba restringirse por meros motivos económicos, y sin que estas consideraciones económicas supongan una limitación adicional a las limitaciones técnicas de reclutamiento de los ensayos en los hospitales, especialmente aquellos que tienen Key Opinion Leaders (KOLs) o para la incorporación de figuras clínicas de renombre internacional en las diferentes enfermedades que se analizan, que aseguran no solo la correcta interpretación de los hallazgos clínicos sino también la visibilidad de los ensayos en la comunidad internacional y para la contratación de las CROs (organizaciones auxiliares especializadas en la gestión de ensayos clínicos para terceros) empleando aquellas que ofrecen una solvencia técnica y una experiencia en las áreas de estudio, sin que de nuevo las consideraciones económicas supongan un factor limitante o que impida escoger a los actores adecuados.

La prosecución en la ejecución de los ensayos clínicos en marcha y el inicio de los nuevos ensayos mencionados depende, en buena medida, de que la Sociedad realice la transacción proyectada, ya que en ese supuesto dispondría de recursos para la ejecución de los mismos, así como de mecanismos de remediación en caso de producirse retrasos respecto a la ejecución inicialmente prevista de los citados ensayos.

Así, en el entorno descrito y sobre la premisa de mantener la solidez de su balance como prioridad, la Operación permitirá a Oryzon avanzar en el desarrollo de su plan de negocio, reforzar su estructura de capital—mejorando potencialmente los costes de financiación ajena, dotando de recursos financieros flexibles y diversificando las fuentes de financiación de la Sociedad con recursos alternativos a la financiación bancaria—, e incrementar la competitividad de su balance desde un punto de vista comercial.

La emisión de las Obligaciones Convertibles se llevará a cabo al amparo de la autorización conferida por la Junta General de accionistas en favor del Consejo de Administración de fecha 2 de septiembre de 2020, mediante la cual se delegó en el Consejo de Administración de la Sociedad, con arreglo al régimen general sobre emisión de obligaciones, al amparo de lo dispuesto en el artículo 319 del Reglamento del Registro Mercantil y aplicando por analogía lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones de la Sociedad, durante el plazo máximo de cinco (5) años a contar desde la fecha de adopción del citado acuerdo, por un importe agregado de hasta de cien millones de euros (100.000.000- €) o su equivalente en otra divisa y con la facultad para que el Consejo de Administración, al amparo de lo previsto en los artículos 308, 417 y 511 de la Ley de Sociedades de Capital, excluya, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente.

### **3. JUSTIFICACIÓN DE LA EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE EN LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

Al amparo de lo previsto en el artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, se requiere, a los efectos de excluir el derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles, que en el informe de los administradores se justifique detalladamente la propuesta.

La exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles requiere que así lo exija el interés de la Sociedad (art. 417.1 de la Ley de Sociedades de Capital). En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente que se propone resulta plenamente conforme con el interés de la Sociedad ya que (i) permite realizar una operación conveniente desde el punto de vista del interés social (dados los motivos ya señalados en el apartado anterior); (ii) el procedimiento resulta idóneo y necesario para alcanzar el fin buscado; y (iii) existe proporcionalidad entre el medio elegido y el objetivo que se pretende con la Operación.

A estos efectos, en el marco de la Operación, Oryzon tendrá la facultad, mediante la emisión de obligaciones convertibles y subsiguiente suscripción de las mismas por Nice & Green, de requerir al Inversor la aportación de fondos a la Sociedad de manera recurrente durante un periodo de 36 meses y hasta la cuantía que la Sociedad estime conveniente en cada momento (sin tener por tanto la obligación de alcanzar los 45.000.000 euros), en un corto espacio de tiempo y en función de las necesidades concretas de financiación; algo que no sería viable instrumentar mediante otras alternativas que supongan un reconocimiento del derecho de suscripción preferente de los accionistas, debido a los dilatados plazos que ello supondría, en especial, si se toma en consideración la volatilidad actual del mercado bursátil.

En este sentido, dadas las actuales circunstancias de los mercados, especialmente en el contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina, el aumento en los precios de las materias primas, la escalada de la inflación a nivel global y las repetidas y cada vez más insistentes señales de alarma sobre una posible recesión global, entre otros, el Consejo de Administración estima de gran interés para la Sociedad contar con la mayor flexibilidad posible a la hora de acceder a recursos de financiación alternativos con los que reforzar su posición financiera. Por ello, el Consejo considera que la Operación constituye el procedimiento idóneo para poder acceder a nuevos fondos y diversificar sus fuentes de financiación. Así, los beneficios que una operación de estas características ofrece a la Sociedad resultan fácilmente comprensibles: a través del Acuerdo de Financiación suscrito con el Inversor, la Sociedad obtiene acceso a una fuente de financiación de recursos propios flexible, de forma que puede acompañar sus disposiciones de efectivo a sus necesidades de financiación, y todo ello de manera accesible, con independencia de la coyuntura de los mercados de renta variable y demás situaciones en las que la captación de capital por medios tradicionales pueda resultar difícil y costosa como consecuencia, por ejemplo, de los tipos de interés fijos y variables asociados a las financiaciones bancarias (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón) o de los requerimientos de

otorgamiento de garantías reales y/o personales que puedan suponer un perjuicio para la Sociedad.

Así, la operación permite asegurar la captación de nuevos recursos propios en un corto periodo de tiempo, reduciendo sustancialmente el tiempo de exposición a los riesgos asociados a la volatilidad del mercado en general. Asimismo, por sus circunstancias y por los términos y condiciones en que se estructura la operación, se obtendrán recursos de manera más eficiente que acudiendo a otras fórmulas, tales como una ampliación de capital o emisión de deuda o de obligaciones convertibles con derecho de suscripción preferente, o incluso una colocación privada acelerada entre inversores cualificados (*accelerated book-building*), etc., que previsiblemente exigirían, en las presentes circunstancias de mercado, un descuento mayor sobre el precio de mercado, un mayor tiempo de ejecución o una mayor incertidumbre.

Por otro lado, el Consejo de Administración estima que la supresión del derecho de suscripción preferente permite un abaratamiento significativo del coste financiero y de los costes asociados a la operación en comparación con un aumento de capital, o con una emisión de obligaciones o de *warrants* con derecho de suscripción preferente (especialmente si se toman en consideración las comisiones de las entidades financieras participantes en ese tipo de operaciones), y tiene al mismo tiempo un menor efecto de distorsión en la negociación de las acciones de la Sociedad durante el período de emisión. En este sentido, cabe esperar que la Operación conlleve un mayor ahorro de costes en comparación con otras alternativas ya que (i) ésta dirigida a un único inversor identificado con carácter previo a su realización y, en consecuencia, los costes son inferiores a los de otras operaciones pues no son necesarios los pagos de nuevas o recurrentes comisiones de dirección, colocación o aseguramiento ni de otros gastos adicionales; (ii) las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables para la Sociedad, tal y como se expone en el apartado 6 siguiente; y (iii) las Obligaciones Convertibles no cuentan con garantías reales ni garantías personales de otras sociedades o de terceros.

En definitiva, con la Operación descrita en el apartado 2 anterior, la Sociedad obtiene la certeza de que se llevará a cabo la suscripción de las Obligaciones Convertibles y la inversión propuesta, para lo que se exige necesariamente, en aras de velar por la protección del interés de la Sociedad, la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles vinculados a los mismos, siendo este un requisito necesario (y conveniente desde el punto de vista económico y operativo) para lograr los objetivos perseguidos. Asimismo, la medida propuesta guarda la proporcionalidad necesaria con el fin que se persigue, en cuanto que la misma queda ampliamente compensada y justificada por el beneficio que supone para la Sociedad y para los propios accionistas la posibilidad de realizar una operación que es beneficiosa y adecuada para el interés social de Oryzon.

En vista de todo lo que antecede, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión a que se refiere este informe está justificada en el marco de la financiación descrita en el apartado anterior.

Por otro lado se hace constar que, de conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, dadas las condiciones y características de la emisión de las Obligaciones Convertibles, no resulta obligatoria la emisión del informe de experto independiente previsto en el apartado 2 del artículo 414 y en la letra b) del apartado 2 del artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, al no alcanzar el 20% por ciento del capital, tal y como se expone en el apartado 7 siguiente.

De conformidad con lo previsto en el artículo 511.3 de la Ley de Sociedades de Capital, el presente informe del Consejo de Administración será puesto a disposición de los accionistas y comunicado a la primera Junta General de accionistas que se celebre tras la adopción del acuerdo de emisión.

#### **4. CARACTERÍSTICAS DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES. BASES Y MODALIDADES DE LA CONVERSIÓN.**

Las características principales de las Obligaciones Convertibles, incluyendo las bases y modalidades para su conversión, serán las siguientes:

- Importe nominal de la emisión:

Dos millones setecientos mil euros (2.700.000 €)

- Valor nominal unitario de las Obligaciones Convertibles:

Cada Obligación Convertible tendrá un valor nominal de 10.000 euros.

- Número de Obligaciones Convertibles:

Doscientas setenta (270) Obligaciones Convertibles

- Precio de suscripción de las Obligaciones Convertibles:

Las Obligaciones Convertibles se emitirán a su valor nominal unitario, esto es, a un precio de 10.000 euros cada una (el "**Precio de Suscripción**").

- Fecha de Vencimiento Inicial:

Las Obligaciones Convertibles vencerán a los cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de su suscripción (la "**Fecha de Vencimiento Inicial**"), extensible en determinadas circunstancias, hasta un máximo de 12 meses.

- Intereses:

Las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún interés sobre su principal.

- Título:

Las Obligaciones Convertibles estarán representados por títulos nominativos.

- Conversión de las Obligaciones Convertibles:

El primer (1<sup>er</sup>) Día Hábil Bursátil siguiente a la fecha de emisión de las Obligaciones Convertibles, el Inversor emitirá una Notificación de Conversión con respecto a la totalidad de las doscientas setenta (270) Obligaciones Convertibles.

El número de nuevas acciones que se emitirán o entregarán al Inversor al convertir cada una de las doscientas setenta (270) Obligaciones Convertibles se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = Vn / P$$

Dónde:

“**N**”: significa el número de nuevas acciones a entregar, bien sean nuevas acciones emitidas o acciones existentes de la Sociedad.

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

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

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

“**Precio de Emisión**” significa el cien por cien (100%) del VWAP de los diez (10) Días Hábiles Bursátiles anteriores a la fecha de envío de la Notificación de Conversión.

“**Precio Mínimo de Conversión**” significa 1,66 euros por acción.

- Amortización anticipada a opción de la Sociedad

En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), la Sociedad podrá amortizar total o parcialmente las Obligaciones Convertibles que aún no hayan sido convertidos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Precio de amortización} = \text{valor nominal} * 103\%$$

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 407 de la Ley de Sociedades de Capital, la emisión de las Obligaciones Convertibles se hará constar en escritura pública.

## 5. FÓRMULAS DE AJUSTE.

En la medida en que el precio de ejercicio las Obligaciones Convertibles, esto es, la relación de conversión, se referencia al precio de cotización de la acción de Oryzon (véase apartado anterior), no es preciso incluir fórmulas de ajuste de antidilución en dicha relación de conversión para el supuesto de que se produzcan alteraciones en el

capital de la Sociedad, todo ello en la medida en que el precio de cotización de la acción de Oryzon, en base al cual se determina el precio de conversión, ya recogerá dicho efecto.

## **6. RAZONABILIDAD DE LAS CONDICIONES FINANCIERAS DE LA EMISIÓN Y LA IDONEIDAD DE LA RELACIÓN DE CONVERSIÓN Y SUS FÓRMULAS DE AJUSTE PARA EVITAR LA DILUCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN ECONÓMICA DE LOS ACCIONISTAS.**

De conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, el informe de los administradores deberá justificar la razonabilidad de las condiciones financieras de la emisión y la idoneidad de la relación de conversión y sus fórmulas de ajuste para evitar la dilución de la participación económica de los accionistas.

En este sentido, el Consejo de Administración considera que las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables, si se compara con los estándares del mercado en la emisión de deuda convertible.

Por un lado, tal y como se ha indicado anteriormente, las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún tipo de interés, por lo que se trata de un instrumento que será convertido, durante el plazo de 48 meses, por su importe nominal, sin que se vayan devengando o capitalizando intereses durante la vida de las Obligaciones Convertibles.

Por otro lado, el Consejo de Administración considera que el Precio de Emisión de las nuevas acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles es razonable y representa un descuento inferior en comparación con la mayoría de los descuentos aplicados por otras compañías en operaciones de captación de capital llevadas a cabo en los mercados tanto nacional como internacionales.

En este sentido, de acuerdo con información pública, algunos de los porcentajes de descuento (sobre el precio de cotización al cierre del día anterior a la adopción del acuerdo o sobre alguna otra media de cotización) empleados para determinar el tipo mínimo de emisión previsto en operaciones de captación de capital realizadas por compañías cotizadas en el Mercado Continuo en España han sido los siguientes: 13,8% en la colocación de Solaria (julio 2018); 12,91% en la colocación de Grenergy (marzo 2021); 10,7% en la colocación de la propia Oryzon Genomics (junio 2020); 10,3% en la de Iberdrola (junio 2009); 9,1% en la colocación de eDreams ODIGEO (enero 2022); 7,16% en la de Atrys Health (junio 2022); 5,8% en la de Amadeus (abril de 2020); en la gran mayoría de estos casos, en entornos de volatilidad de mercado más bajos que en el actual.

Asimismo, se deja constancia de que el tipo de emisión acordado se presume como valor razonable de conformidad con lo establecido en el artículo 504.3 de la Ley de Sociedades de Capital. A estos efectos, dicho precepto establece que, salvo que los administradores justifiquen otra cosa, para lo cual será preciso aportar el oportuno informe de experto independiente, y, en cualquier caso, para operaciones que no superen el 20% del capital, se presumirá que el valor razonable es el valor de mercado, establecido por referencia a la cotización bursátil, siempre que no sea inferior en más de un 10% al precio de dicha cotización. En este sentido, tal y como se ha indicado, el



Precio de Emisión de las acciones será al menos igual al 94% del último precio de cierre de cotización de las acciones de Oryzon disponible al momento del envío de la correspondiente notificación de conversión.

#### **7. NÚMERO MÁXIMO DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES A EMITIR Y PRECIO MÍNIMO DE CONVERSIÓN.**

De conformidad con el artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán emitirse por una cifra inferior a su valor nominal. En este sentido, teniendo las Obligaciones Convertibles un valor nominal individual cada una de 10.000 euros, tal y como se detalla en el apartado 4 anterior del presente informe, el número de Obligaciones Convertibles a emitir será de doscientas setenta (270).

Asimismo, de conformidad con el citado artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán ser convertidas en acciones cuando el valor nominal de estas sea inferior al importe nominal de las acciones que se entreguen en la conversión. En este sentido, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un Precio de Emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el número máximo de acciones a emitir, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 2.700.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 1.626.506, lo que representa un 2,77% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

En cualquier caso, tal y como se especifica en el apartado siguiente, el importe nominal máximo conjunto de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden por la conversión de las Obligaciones Convertibles objeto del presente informe y de la conversión de las restantes obligaciones convertibles que se emitan en relación con la Operación, como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no podrán, en ningún caso, ser superiores al 20% del capital social al momento de la autorización conferida por la Junta General de accionistas, esto es, no podrán ser superiores a 530.628,90 euros.

#### **8. AUMENTO DE CAPITAL EN EL IMPORTE NECESARIO PARA DAR COBERTURA A LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

La emisión de las Obligaciones Convertibles conlleva necesariamente, de conformidad con el artículo 414.1 de la Ley de Sociedades de Capital, la adopción del correspondiente acuerdo de aumento del capital social en el importe necesario para atender la conversión de éstas.

En este sentido, por aplicación analógica de lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de acordar el aumento de capital necesario para atender la conversión en acciones de las Obligaciones Convertibles, mediante la emisión de nuevas acciones (sin derecho de preferencia de los actuales accionistas de la Sociedad de conformidad con el artículo 304.2 de la Ley de Sociedades de Capital)

y con previsión de suscripción incompleta está condicionada a que el total de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden en ejercicio de las facultades delegadas como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no superen el límite de la mitad del capital social al momento de la autorización de la Junta General de accionistas, conforme al artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

Asimismo, de conformidad con lo previsto en el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, se deja constancia de que el número máximo de acciones en que puedan convertirse las Obligaciones Convertibles, atendiendo a su relación de conversión mínima, no excederá del 20% del número de acciones integrantes del capital social. A estos efectos, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un precio de emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el importe nominal máximo del aumento de capital a llevar a cabo para la conversión de las Obligaciones Convertibles, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 2.700.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 81.325,30 euros y se llevará a cabo mediante la emisión de hasta 1.626.506 nuevas acciones, lo que representa un 2,77% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

El presente informe ha sido formulado y aprobado por el Consejo de Administración de la Sociedad, en Madrid, en su sesión de fecha 25 de noviembre de 2023.

\* \* \* \*



**INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DE ORYZON GENOMICS, S.A. EN RELACIÓN CON LA EMISIÓN DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES EN ACCIONES POR UN IMPORTE NOMINAL DE 4.000.000 EUROS, CON EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE, AL AMPARO DE LA DELEGACIÓN CONFERIDA POR LA JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS DE 2 DE SEPTIEMBRE DE 2020, BAJO EL PUNTO DECIMOSEGUNDO DEL ORDEN DEL DÍA.**

25 de noviembre de 2023

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETO DEL INFORME

El presente informe se formula por el Consejo de Administración de Oryzon Genomics, S.A. ("**Oryzon**" o la "**Sociedad**") en relación con la emisión de obligaciones convertibles en acciones de la propia Sociedad por un importe nominal de 4.000.000 euros (las "**Obligaciones Convertibles**"), con exclusión del derecho de suscripción preferente, todo ello al amparo de la delegación conferida al Consejo de Administración, bajo el punto decimosegundo del Orden del Día, por la Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad celebrada el 2 de septiembre de 2020.

En este sentido, de acuerdo con lo previsto en los artículos 286, 414.2, 417, 510 y 511 del texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio (la "**Ley de Sociedades de Capital**") y concordantes del Reglamento del Registro Mercantil, aprobado por el Real Decreto 1784/1996, de 19 de julio, el referido acuerdo de emisión requiere la formulación por el Consejo de Administración del presente informe justificativo.

## 2. INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN A LOS EFECTOS DEL ARTÍCULO 286 DE LA LEY DE SOCIEDADES DE CAPITAL.

La emisión de las Obligaciones Convertibles del que trae causa el presente informe se enmarca dentro del nuevo acuerdo de financiación (el "**Acuerdo de Financiación**") alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green SA (el "**Inversor**" o "**Nice & Green**"), por el cual este último se ha comprometido a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 45.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon (la "**Operación**").

Este nuevo Acuerdo de Financiación sustituye el acuerdo de inversión alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green el 4 de julio de 2022, por el cual esta última se comprometía a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 20.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon y el cual ha quedado sin efectos.

En virtud de este nuevo Acuerdo de Inversión y a diferencia del anterior, Nice & Green se ha comprometido a aportar capital a la Sociedad de forma regular durante un periodo de tiempo mayor (36 meses), a cuyos efectos—y siempre a solicitud de la Sociedad—Nice & Green suscribirá un tramo inicial de 4.000.000 euros y subsiguientes tramos adicionales hasta alcanzar los 45.000.000 euros (sujeto a las condiciones habituales y al progreso de los ensayos clínicos en curso y a la liquidez de la acción de Oryzon), todo ello de conformidad con lo dispuesto en el Acuerdo de Financiación, siendo el importe comprometido por el Inversor sustancialmente superior al comprometido en virtud del acuerdo de 2022. En todo caso, la Sociedad tendrá la facultad de terminar anticipadamente el Acuerdo de Financiación en cualquier momento, así como suspenderlo en caso de que fuera a llevar a cabo una operación de capital que lo requiriese.

Esta Operación permitirá obtener financiación con unas condiciones muy favorables (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón), en interés y beneficio de la Sociedad y el conjunto de sus accionistas, siendo el Acuerdo de Financiación el procedimiento más idóneo en el actual contexto macroeconómico para la obtención de financiación en la medida en que (i) la emisión de obligaciones convertibles permite diversificar las fuentes de financiación de la Sociedad, ya que el inversor Nice & Green conforma una fuente de financiación distinta a la bancaria y a los inversores en valores de renta fija; y (ii) los bonos convertibles contemplados en el Acuerdo de Financiación se presentan en términos económicos como un mecanismo diferido de emisión de acciones y de incremento del capital, que debe permitir a la Sociedad reforzar sus recursos propios y reducir su nivel endeudamiento.

Los fondos que se reciban de Nice & Green en el marco de la Operación permitirán a Oryzon captar recursos para, en el actual contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina—que están provocando, entre otros una crisis de suministros y desabastecimiento a nivel mundial, una escalada de la inflación, una amenaza de recesión global y, en general, la desestabilización de los mercados financieros—, fortalecer el balance de la Sociedad (mejorando su estructura de recursos propios) y facilitar el acceso a las oportunidades descritas por Oryzon en su plan de negocio.

En este sentido, el plan de negocio de la Sociedad para presente ejercicio 2023 y sucesivos, incluye el desarrollo clínico de varios ensayos que se resumen a continuación.

La Sociedad cuenta actualmente con un programa de inhibidores de LSD1 (Lysine Specific Demethylase-1) que está siendo desarrollado en los campos de la oncología y las enfermedades del sistema nervioso central.

En el campo de las enfermedades oncológicas, dicho programa se está desarrollando, de forma particular, en torno al fármaco denominado IADADEMSTAT, el cual está siendo desarrollado para el tratamiento de cánceres hematológicos, como la leucemia mieloide aguda ("**LMA**") y para tumores sólidos, como el cáncer de tipo neuroendocrino como por ejemplo el cáncer de pulmón de células pequeñas ("**CPCP**").

En leucemia, la Sociedad está desarrollando IADADEMSTAT para el tratamiento de la LMA. Oryzon finalizó en 2022 el ensayo clínico ALICE, un estudio de Fase II abierto, de un solo brazo que ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de IADADEMSTAT en combinación con azacitidina en pacientes con LMA ancianos o no aptos para quimioterapia intensiva recién diagnosticados. Los resultados se presentaron en diciembre de 2022 dentro de la 64ª Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en una presentación oral titulada "Iadademstat Combination with Azacitidine Is a Safe and Effective Treatment in First Line Acute Myeloid Leukemia. Final Results of the ALICE Trial", presentada por la Dra. Olga Salameo, del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona, España. Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81% (22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14 CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). La ORR histórica en la población de LMA anciana o no elegible tratada con azacitidina sola es del 28%. Las respuestas fueron profundas y duraderas: el 71% de los pacientes

CR/CRi alcanzó la independencia de transfusiones y el 82% de las muestras CR/CRi evaluadas presentaron enfermedad residual negativa (100% de 7 CRs y 50% de 4 CRis), así como rápidas (a los dos meses). La dosis recomendada para futuros estudios se ha definido como 90 µg/m<sup>2</sup>/d de iadademstat en combinación con el tratamiento estándar de azacitidina. A esta dosis, la unión a la diana LSD1 alcanzó sistemáticamente >90%, traduciéndose en una mayor calidad de las respuestas sin comprometer la seguridad, y la mediana de supervivencia fue de más de 1 año (con tasas de supervivencia del 50% y 42% después de 12 y 18 meses, respectivamente). Es de destacar que se observaron respuestas en pacientes con LMA con una amplia variedad de mutaciones, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de iadademstat en LMA. Todos los pacientes FLT3+ incluidos en ALICE (100%; 3 de 3) y una elevada proporción de pacientes TP53+ (75%; 6 de 8) respondieron. Los pacientes con subtipos de LMA monocítica (M4/M5) también mostraron altos niveles de respuesta (86%; 6 de 7). La calidad de los datos presentados hizo que fuera seleccionada por el Comité Científico como una de las 25 comunicaciones finalistas más relevantes en Leucemia en la presente edición del Congreso.

La Sociedad ha iniciado un nuevo ensayo clínico en LMA, el ensayo FRIDA. FRIDA es un estudio de Fase Ib/II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para investigar la eficacia y la seguridad de la combinación de IADADEMSTAT con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas anteriores de tratamiento de la LMA. Este estudio ya ha recibido la aprobación de la FDA y se halla en fase de reclutamiento habiéndose reclutado la primera cohorte de 6 pacientes y estando en vías de culminarse la segunda cohorte de 6 pacientes adicionales.

En febrero de 2021 la Agencia Norteamericana del Medicamento (la "FDA"), ha concedido a Oryzon la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA. La Agencia Europea del Medicamento ya había otorgado previamente la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA.

En junio de 2022, la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) ha otorgado la designación de medicamento huérfano a su inhibidor de LSD1 en fase clínica, IADADEMSTAT, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

En julio de 2022, la compañía firmó un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo (CRADA, por sus siglas en inglés) con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Según los términos del acuerdo, Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional del inhibidor de LSD1 de Oryzon en fase clínica, iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos. Como resultado de este acuerdo la compañía ha recibido expresiones de interés de varios Centros estadounidenses de élite para realizar ensayos clínicos promovidos directamente por investigadores norteamericanos que se encuentran en diversas fases de diseño, aprobación y lanzamiento.

El CPCP representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón (25.000 a 35.000 pacientes por año), por lo que constituye a día de hoy una necesidad médica grave no satisfecha, con una supervivencia media de solo 2 a 4 meses para los pacientes que no reciben un tratamiento activo y un 5% de tasa de supervivencia general a los 5 años. A pesar de las recientes aprobaciones en EE.UU. del uso de anticuerpos I-O (inhibidores de puntos de control inmunitarios) en primera línea (1L), los avances conseguidos en periodos libre de progresión de la enfermedad y supervivencia son muy modestos. La necesidad sobre la extensión de terapias más allá de la actual aprobación de I-O como 1L y 3L, subrayan la necesidad médica y las oportunidades para nuevos mecanismos de acción en una indicación muy huérfana de alternativas terapéuticas.

El potencial terapéutico de IADADEMSTAT en CPCP fue puesto de manifiesto por una publicación en *Science Signaling* (Auger et al., Feb.2019). Estos y otros motivos movieron a la Sociedad a llevar a cabo en 2019 y 2020 un estudio piloto de Fase IIa de búsqueda de dosis denominado CLEPSIDRA destinado a evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de IADADEMSTAT en combinación con platino-etopósido. En el ensayo, los pacientes recibían IADADEMSTAT más carboplatino/etopósido durante cuatro a seis ciclos, y posteriormente podían continuar en tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia. Si bien la combinación de IADADEMSTAT más carboplatino-etopósido produjo efectos adversos hematológicos, no se observaron toxicidades de otro tipo. El análisis sugirió que la hematotoxicidad fue provocada, principalmente, por el platino-etopósido, ya que ninguno de los seis pacientes que sólo fueron tratados con IADADEMSTAT durante al menos un ciclo desarrolló toxicidad hematológica. La combinación presentó resultados de eficacia clínica alentadores, con un 40% de pacientes con remisiones parciales (en cuatro de diez pacientes), más dos respuestas adicionales con estabilizaciones de la enfermedad. Una de las remisiones parciales fue una respuesta a largo plazo de más de un año. El paciente mostró inicialmente una reducción tumoral del 78,7% tras seis ciclos de tratamiento con la combinación; posteriormente recibió tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia y la reducción tumoral continuó, con una reducción tumoral del 90,3% al final del 16º ciclo.

Recientemente, una serie de estudios independientes realizados por un equipo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC EE.UU.) demostraba una elevada sinergia del uso de ORY-100 (IADADEMSTAT) con inhibidores de punto de control celular (ICIs o check point inhibitors) reforzando la hipótesis de que IADADEMSTAT puede tener un uso terapéutico en estos pacientes combinado con ICIs (Nguyen et al., 2022). Como resultado de estos resultados, el grupo investigador dirigido por el Dr. Charles Rudin, una de las eminencias en el campo, ha solicitado al NIH dentro del programa CRADA mencionado más arriba, la aprobación de un Ensayo aleatorizado de fase I de determinación de dosis y fase II de IADADEMSTAT combinado con el mantenimiento de la inhibición de puntos de control inmunitarios tras la quimioinmunoterapia inicial en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extendido. Este ensayo está promovido por el MSKCC de Nueva York.

Esta indicación de CPCP se ha convertido en una de las apuestas de la Sociedad en el desarrollo actual de IADADEMSTAT. Oryzon tiene la intención de iniciar un nuevo ensayo clínico en CPCP con IADADEMSTAT. Este estudio, denominado STELLAR, será un estudio de Fase Ib/II de dos brazos, abierto y aleatorizado, de IADADEMSTAT más un inhibidor de



puntos de control inmunitarios ("ICI"), en pacientes con CPCP metastásico en primera línea.

También en tumores neuroendocrinos, La Sociedad ha iniciado recientemente un estudio colaborativo de Fase II con iadademstat en pacientes con carcinomas neuroendocrinos (CNE) de alto grado en recaída/refractarios (pulmonares como el CPCP o extrapulmonares como el tumor de próstata u otras tumoraciones genitourinarias o gastrointestinales). Este ensayo se lleva a cabo en el marco de un acuerdo marco de investigación clínica colaborativa suscrito entre Oryzon y el Fox Chase Cancer Center (FCCC), en virtud del cual FCCC llevará a cabo diferentes ensayos clínicos colaborativos de iadademstat en combinación, y Oryzon aportará financiación, el fármaco y conocimientos técnicos. El estudio evaluará la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o CNE extrapulmonares de alto grado en recaída o refractarios. El estudio ha iniciado ya el reclutamiento.

La Sociedad está, además, activamente invirtiendo en el desarrollo clínico de un segundo fármaco experimental, VAFIDEMSTAT, para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso: psiquiátricas, neurodegenerativas y síndromes de neurodesarrollo.

La Sociedad ha llevado a cabo sendos ensayos clínicos en Fase IIa, REIMAGINE y REIMAGINE-AD, donde se evaluó el efecto de VAFIDEMSTAT para tratar la agresividad en pacientes en tres enfermedades psiquiátricas - trastorno límite de la personalidad ("TLP"), trastorno de déficit de atención e hiperactividad ("TDAH") y trastorno del espectro autista ("TEA") y en enfermedad de Alzheimer ("EA") moderada y severa, respectivamente. En julio de 2020, la Sociedad informó de los datos finales de REIMAGINE con VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP, TDAH y TEA. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el control de la agresión en los datos agregados, así como para cada una de las tres cohortes de enfermedades de forma independiente. Además de la reducción de la agresividad, VAFIDEMSTAT también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, escala utilizada para evaluar de forma global la situación del paciente, tanto en los datos agregados como en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en las escalas específicas de la enfermedad, especialmente la escala BPDCL en los pacientes con TLP. Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

Con los datos anteriores Oryzon ha iniciado dos ensayos de Fase IIb en TLP ("**ensayo PORTICO**") y en esquizofrenia ("**ensayo EVOLUTION**") con VAFIDEMSTAT.

PORTICO es un estudio de Fase IIb multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP. El ensayo tiene dos objetivos primarios: la reducción de la agresividad/agitación y la mejora global de la enfermedad. El estudio debía incluir 188 pacientes, con 94 pacientes en cada brazo, y tenía preespecificado un análisis intermedio predefinido con la FDA para descartar la posible futilidad y ajustar, si era necesario, el tamaño de la muestra en caso de una variabilidad excesiva en torno a las variables de evaluación o

una tasa de placebo inesperadamente alta. El estudio está aprobado en España, Alemania, Bulgaria, Serbia y Estados Unidos e inició el reclutamiento en el primer semestre de 2021. En marzo de 2023 se realizó el análisis intermedio (AI) predefinido con los datos de los primeros 90 pacientes que habían concluido al menos dos tercios del ensayo. El resultado de este AI fue que PORTICO no era fútil y debía continuar tal cual sin aumentar el número de pacientes a reclutar. PORTICO reclutó el último paciente en julio de 2023.

El Comité de Monitorización de Datos (CMD) independiente que se ha reunido de forma regular durante el ensayo. Los datos presentados en el Congreso del *European College of Neuropsychopharmacology*, ECNP-2023 corresponden al análisis de los datos de seguridad ciegos agregados con fecha de corte 23 de agosto de 2023. En septiembre de 2023, PORTICO había aleatorizado a 210 participantes. Los resultados de seguridad presentados obtenidos de los 198 pacientes aleatorizados iniciales recomendaron continuar el ensayo sin modificaciones hasta reclutamiento completo. Los datos de seguridad actuales de PORTICO están alineados con los datos de ensayos anteriores de vafidemstat y siguen respaldando que vafidemstat es seguro y bien tolerado

En noviembre de 2023, la compañía anunció la última visita del último paciente en su ensayo de Fase IIb PORTICO en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) con lo que se finalizaba la fase de participación de pacientes en el estudio. La compañía está en estos momentos dedicando sus esfuerzos a la limpieza de datos, el cierre de la base de datos, y el análisis estadístico. Los resultados preliminares están previstos para el primer trimestre de 2024.

EVOLUTION es un nuevo ensayo clínico de Fase IIb doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de VAFIDEMSTAT sobre los síntomas negativos y la cognición en pacientes con esquizofrenia. Este proyecto está parcialmente financiado con fondos públicos del Ministerio de Ciencia e Innovación. El estudio planea reclutar a 100 pacientes, 50 en cada brazo, y tendrá un análisis intermedio para evaluar la futilidad y la potencia estadística. El estudio se llevará a cabo en España (Europa) y se encuentra en fase de reclutamiento.

Oryzon también está llevando a cabo una investigación innovadora con VAFIDEMSTAT en el ámbito de la medicina de precisión en enfermedades monogénicas del SNC.

Un equipo investigador de la Universidad Johns Hopkins de Maryland (EE.UU.) demostró en un estudio independiente que la inhibición farmacológica de LSD1 producía mejoras sistémicas importantes en ratones modelos del síndrome de Kabuki que reproducen de forma casi íntegra los síntomas de este síndrome en pacientes pediátricos. Con este racional la compañía está explorando el potencial de VAFIDEMSTAT en enfermos del síndrome de Kabuki. Este síndrome está causado por una mutación en un gen (MLL2), cuya ausencia produce múltiples defectos neurológicos, cardiológicos e inmunológicos. La Sociedad está diseñando un ensayo clínico con VAFIDEMSTAT en síndrome de Kabuki con los principales líderes de opinión y partes interesadas de la comunidad del síndrome de Kabuki. Este ensayo de Fase I/II en niños mayores de 12 años y adultos jóvenes, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que explorará la seguridad y la eficacia de VAFIDEMSTAT en la mejora de varias deficiencias descritas en estos pacientes.

Oryzon cuenta también con un tercer inhibidor de LSD1, el candidato preclínico de ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas públicamente, con datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme SCD por sus siglas en inglés). ORY-3001 ha demostrado en modelos preclínicos de ratón y primates que es capaz de incrementar de forma notable la expresión de la hemoglobina fetal. La administración de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos que se presentarán confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme

La hemoglobina fetal es capaz de compensar la patología producida por la mutación en la hemoglobina adulta e incrementos de los niveles de hemoglobina fetal se correlacionan directamente con un incremento de la esperanza de vida y un menor deterioro orgánico de los pacientes con SCD. Recientemente en un anuncio histórico para el campo de la anemia falciforme (ECF), las autoridades del Reino Unido han concedido la aprobación a Casgevy, la terapia CRISPR-Cas9 desarrollada por Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics basándose en el beneficio clínico de elevar los niveles de hemoglobina fetal, validando por tanto a nivel regulatorio, la aproximación de Oryzon con ORY-3001 en SCD.

La compañía tiene también en fase temprana de desarrollo otros programas contra diversas dianas epigenéticas. Este es el caso por ejemplo de ORY-4001, un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa 6 (HDAC-6), que ha sido recientemente nominado candidato clínico y que ha mostrado resultados preclínicos positivos en modelos de enfermedades neuromotoras como, por ejemplo, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

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

El tratamiento con ORY-4001 logró revertir los síntomas de progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). ORY-4001 era capaz de revertir de manera dosis-dependiente los fenotipos CMT1A. En particular, el tratamiento con ORY-4001 mejoraba la mielinización y restauraba la integridad de los axones en el nervio ciático, y mejoraba los potenciales de acción muscular compuestos y la conducción nerviosa en comparación con los animales no tratados. Es de destacar que los animales tratados con ORY-4001 mostraron una recuperación significativa del peso corporal, lo que sugiere una mejora fisiológica general. Las dosis utilizadas en este estudio con animales fueron seguras y por debajo de la dosis máxima tolerada, lo que permite considerar un posible aumento de la dosis en estudios adicionales para profundizar en el beneficio terapéutico. Estos datos se presentaron en Junio de 2023 en la Conferencia anual de la Sociedad de Neurología Periférica (PNS-2023) celebrada en Copenhague del 17 al 20 de junio de 2023.

Fruto del interés despertado por nuestro candidato clínico es la reciente concesión por parte de la Asociación Americana de esclerosis lateral amiotrófica (ELA o ALS por sus siglas en inglés). Esta asociación ha concedido a Oryzon una subvención de 498.690 dólares para apoyar el desarrollo preclínico de ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC6, en la esclerosis lateral amiotrófica. La ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurológica rara que afecta a las neuronas motoras que controlan el movimiento muscular voluntario. Los músculos voluntarios son los que elegimos mover para producir movimientos como masticar, caminar y hablar. La enfermedad es progresiva, lo que significa que los síntomas empeoran con el tiempo. Con el tiempo, los enfermos de ELA pierden la capacidad de iniciar y controlar los movimientos musculares, lo que a menudo conduce a la parálisis total y a la muerte entre dos y cinco años después del diagnóstico. La ELA no tiene cura y no existe ningún tratamiento eficaz para invertir su progresión. Según estudios de población realizados en EE.UU., cada año se diagnostica ELA a algo más de 5.600 personas. Se calcula que hasta 30.000 estadounidenses padecen la enfermedad en un momento dado. Alrededor del 90% de los casos de ELA se producen sin antecedentes familiares conocidos ni causa genética. El 10% restante, conocido como ELA familiar, se hereda a través de un gen mutado con una conexión conocida con la enfermedad. La inhibición o depleción de HDAC6 se ha descrito previamente como un tratamiento potencialmente eficaz para la ELA que proporciona protección en varios modelos de ratón o iPSCs humanas de ELA.

Es importante recalcar que el avance en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales constituye el eje fundamental de creación de valor de las compañías biotecnológicas como Oryzon, ya que reduce la incertidumbre tecnológica y clínica, incrementando de forma objetiva sus posibilidades de ser aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes humanos y ampliando por consiguiente el valor financiero de los diferentes programas en los que el fármaco se desarrolla. Estos avances objetivos facilitan la consecución posterior de recursos adicionales en condiciones favorables, aumentando la posibilidad de acuerdos de licencia con grandes compañías farmacéuticas en mejores condiciones, e incrementando incluso el atractivo de la Sociedad en futuras operaciones de consolidación.

Los fondos captados, por tanto, serán clave en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales y en la realización de los correspondientes ensayos clínicos dimensionados en los tamaños ya indicados en términos de pacientes reclutados. Dicho dimensionamiento óptimo se producirá al reclutar los pacientes necesarios para determinar los objetivos de los ensayos sin que el número de pacientes implicados deba restringirse por meros motivos económicos, y sin que estas consideraciones económicas supongan una limitación adicional a las limitaciones técnicas de reclutamiento de los ensayos en los hospitales, especialmente aquellos que tienen Key Opinion Leaders (KOLs) o para la incorporación de figuras clínicas de renombre internacional en las diferentes enfermedades que se analizan, que aseguran no solo la correcta interpretación de los hallazgos clínicos sino también la visibilidad de los ensayos en la comunidad internacional y para la contratación de las CROs (organizaciones auxiliares especializadas en la gestión de ensayos clínicos para terceros) empleando aquellas que ofrecen una solvencia técnica y una experiencia en las áreas de estudio, sin que de

nuevo las consideraciones económicas supongan un factor limitante o que impida escoger a los actores adecuados.

La prosecución en la ejecución de los ensayos clínicos en marcha y el inicio de los nuevos ensayos mencionados depende, en buena medida, de que la Sociedad realice la transacción proyectada, ya que en ese supuesto dispondría de recursos para la ejecución de los mismos, así como de mecanismos de remediación en caso de producirse retrasos respecto a la ejecución inicialmente prevista de los citados ensayos.

Así, en el entorno descrito y sobre la premisa de mantener la solidez de su balance como prioridad, la Operación permitirá a Oryzon avanzar en el desarrollo de su plan de negocio, reforzar su estructura de capital—mejorando potencialmente los costes de financiación ajena, dotando de recursos financieros flexibles y diversificando las fuentes de financiación de la Sociedad con recursos alternativos a la financiación bancaria—, e incrementar la competitividad de su balance desde un punto de vista comercial.

Por otro lado, las partes acordaron en el Acuerdo de Financiación que la Sociedad debía abonar Inversor una comisión de estructuración de 2.700.000 euros, equivalente al 6% del compromiso total asumido por Nice & Green (que asciende a un importe de 45.000.000 euros). Asimismo, la Sociedad se ha comprometido a abonar, el 15 de diciembre de 2023, 1.800.000 euros adicionales como depósito temporal para asegurar el cumplimiento de ciertas obligaciones por parte de la Sociedad para el supuesto de que no fuera posible llevar a cabo la conversión de las obligaciones convertibles que se emitan en el marco de la Operación. Sin perjuicio de lo anterior, el Inversor se ha comprometido a destinar el importe de la comisión de estructuración y el depósito antes descrito a la suscripción de obligaciones convertibles. En particular, en relación con la comisión de estructuración, la suscripción de las obligaciones convertibles correspondientes tendrá lugar con carácter simultáneo a la suscripción por Nice & Green del primer tramo de 4.000.000 de euros en obligaciones convertibles bajo el Acuerdo de Inversión.

La emisión de las Obligaciones Convertibles se llevará a cabo al amparo de la autorización conferida por la Junta General de accionistas en favor del Consejo de Administración de fecha 2 de septiembre de 2020, mediante la cual se delegó en el Consejo de Administración de la Sociedad, con arreglo al régimen general sobre emisión de obligaciones, al amparo de lo dispuesto en el artículo 319 del Reglamento del Registro Mercantil y aplicando por analogía lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones de la Sociedad, durante el plazo máximo de cinco (5) años a contar desde la fecha de adopción del citado acuerdo, por un importe agregado de hasta de cien millones de euros (100.000.000- €) o su equivalente en otra divisa y con la facultad para que el Consejo de Administración, al amparo de lo previsto en los artículos 308, 417 y 511 de la Ley de Sociedades de Capital, excluya, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente.

### **3. JUSTIFICACIÓN DE LA EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE EN LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

Al amparo de lo previsto en el artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, se requiere, a los efectos de excluir el derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles, que en el informe de los administradores se justifique detalladamente la propuesta.

La exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles requiere que así lo exija el interés de la Sociedad (art. 417.1 de la Ley de Sociedades de Capital). En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente que se propone resulta plenamente conforme con el interés de la Sociedad ya que (i) permite realizar una operación conveniente desde el punto de vista del interés social (dados los motivos ya señalados en el apartado anterior); (ii) el procedimiento resulta idóneo y necesario para alcanzar el fin buscado; y (iii) existe proporcionalidad entre el medio elegido y el objetivo que se pretende con la Operación.

A estos efectos, en el marco de la Operación, Oryzon tendrá la facultad, mediante la emisión de obligaciones convertibles y subsiguiente suscripción de las mismas por Nice & Green, de requerir al Inversor la aportación de fondos a la Sociedad de manera recurrente durante un periodo de 36 meses y hasta la cuantía que la Sociedad estime conveniente en cada momento (sin tener por tanto la obligación de alcanzar los 45.000.000 euros), en un corto espacio de tiempo y en función de las necesidades concretas de financiación; algo que no sería viable instrumentar mediante otras alternativas que supongan un reconocimiento del derecho de suscripción preferente de los accionistas, debido a los dilatados plazos que ello supondría, en especial, si se toma en consideración la volatilidad actual del mercado bursátil.

En este sentido, dadas las actuales circunstancias de los mercados, especialmente en el contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina, el aumento en los precios de las materias primas, la escalada de la inflación a nivel global y las repetidas y cada vez más insistentes señales de alarma sobre una posible recesión global, entre otros, el Consejo de Administración estima de gran interés para la Sociedad contar con la mayor flexibilidad posible a la hora de acceder a recursos de financiación alternativos con los que reforzar su posición financiera. Por ello, el Consejo considera que la Operación constituye el procedimiento idóneo para poder acceder a nuevos fondos y diversificar sus fuentes de financiación. Así, los beneficios que una operación de estas características ofrece a la Sociedad resultan fácilmente comprensibles: a través del Acuerdo de Financiación suscrito con el Inversor, la Sociedad obtiene acceso a una fuente de financiación de recursos propios flexible, de forma que puede acompasar sus disposiciones de efectivo a sus necesidades de financiación, y todo ello de manera accesible, con independencia de la coyuntura de los mercados de renta variable y demás situaciones en las que la captación de capital por medios tradicionales pueda resultar difícil y costosa como consecuencia, por ejemplo, de los tipos de interés fijos y variables asociados a las financiaciones bancarias (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón) o de los requerimientos de otorgamiento de garantías reales y/o personales que puedan suponer un perjuicio para la Sociedad.



Así, la operación permite asegurar la captación de nuevos recursos propios en un corto periodo de tiempo, reduciendo sustancialmente el tiempo de exposición a los riesgos asociados a la volatilidad del mercado en general. Asimismo, por sus circunstancias y por los términos y condiciones en que se estructura la operación, se obtendrán recursos de manera más eficiente que acudiendo a otras fórmulas, tales como una ampliación de capital o emisión de deuda o de obligaciones convertibles con derecho de suscripción preferente, o incluso una colocación privada acelerada entre inversores cualificados (*accelerated book-building*), etc., que previsiblemente exigirían, en las presentes circunstancias de mercado, un descuento mayor sobre el precio de mercado, un mayor tiempo de ejecución o una mayor incertidumbre.

Por otro lado, el Consejo de Administración estima que la supresión del derecho de suscripción preferente permite un abaratamiento significativo del coste financiero y de los costes asociados a la operación en comparación con un aumento de capital, o con una emisión de obligaciones o de *warrants* con derecho de suscripción preferente (especialmente si se toman en consideración las comisiones de las entidades financieras participantes en ese tipo de operaciones), y tiene al mismo tiempo un menor efecto de distorsión en la negociación de las acciones de la Sociedad durante el período de emisión. En este sentido, cabe esperar que la Operación conlleve un mayor ahorro de costes en comparación con otras alternativas ya que (i) ésta dirigida a un único inversor identificado con carácter previo a su realización y, en consecuencia, los costes son inferiores a los de otras operaciones pues no son necesarios los pagos de nuevas o recurrentes comisiones de dirección, colocación o aseguramiento ni de otros gastos adicionales; (ii) las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables para la Sociedad, tal y como se expone en el apartado 6 siguiente; y (iii) las Obligaciones Convertibles no cuentan con garantías reales ni garantías personales de otras sociedades o de terceros.

En definitiva, con la Operación descrita en el apartado 2 anterior, la Sociedad obtiene la certeza de que se llevará a cabo la suscripción de las Obligaciones Convertibles y la inversión propuesta, para lo que se exige necesariamente, en aras de velar por la protección del interés de la Sociedad, la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles vinculados a los mismos, siendo este un requisito necesario (y conveniente desde el punto de vista económico y operativo) para lograr los objetivos perseguidos. Asimismo, la medida propuesta guarda la proporcionalidad necesaria con el fin que se persigue, en cuanto que la misma queda ampliamente compensada y justificada por el beneficio que supone para la Sociedad y para los propios accionistas la posibilidad de realizar una operación que es beneficiosa y adecuada para el interés social de Oryzon.

En vista de todo lo que antecede, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión a que se refiere este informe está justificada en el marco de la financiación descrita en el apartado anterior.

Por otro lado se hace constar que, de conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, dadas las condiciones y características de la emisión de las Obligaciones Convertibles, no resulta obligatoria la emisión del informe de experto independiente previsto en el apartado 2 del artículo 414 y en la letra b) del apartado 2



del artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, al no alcanzar el 20% por ciento del capital, tal y como se expone en el apartado 7 siguiente.

De conformidad con lo previsto en el artículo 511.3 de la Ley de Sociedades de Capital, el presente informe del Consejo de Administración será puesto a disposición de los accionistas y comunicado a la primera Junta General de accionistas que se celebre tras la adopción del acuerdo de emisión.

#### **4. CARACTERÍSTICAS DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES. BASES Y MODALIDADES DE LA CONVERSIÓN.**

Las características principales de las Obligaciones Convertibles, incluyendo las bases y modalidades para su conversión, serán las siguientes:

- Importe nominal de la emisión:

Cuatro millones de euros (4.000.000 €)

- Valor nominal unitario de las Obligaciones Convertibles:

Cada Obligación Convertible tendrá un valor nominal de 10.000 euros.

- Número de Obligaciones Convertibles:

Cuatrocientas (400) Obligaciones Convertibles

- Precio de suscripción de las Obligaciones Convertibles:

Las Obligaciones Convertibles se emitirán a su valor nominal unitario, esto es, a un precio de 10.000 euros cada una (el "**Precio de Suscripción**").

- Fecha de Vencimiento Inicial:

Las Obligaciones Convertibles vencerán a los cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de su suscripción (la "**Fecha de Vencimiento Inicial**"), extensible en determinadas circunstancias, hasta un máximo de 12 meses.

- Intereses:

Las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún interés sobre su principal.

- Título:

Las Obligaciones Convertibles estarán representados por títulos nominativos.

- Conversión de las Obligaciones Convertibles:

En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), el tenedor de las Obligaciones Convertibles podrá convertir, sujeto a la ocurrencia de un

Supuesto de Conversión (tal y como se define más adelante), una o varias Obligaciones Convertibles mediante la entrega a la Sociedad de una notificación de conversión. En cualquier caso, todas las Obligaciones Convertibles en circulación serán obligatoriamente convertidas en nuevas acciones de la Sociedad en la Fecha de Vencimiento.

A estos efectos, se entiende por "**Supuesto de Conversión**":

- (i) el momento en el que al menos acciones por valor de 1.000.000 euros recibidas por el Inversor con motivo de la emisión de obligaciones convertibles, sean enajenadas;
- (ii) en el momento en que al menos 500.000 acciones sean enajenadas por el Inversor;
- (iii) si, durante un día hábil bursátil, el precio de las acciones con un descuento del 9,99% es superior al 94% del Precio de Disposición de las acciones (calculado en referencia a los días en los que se hayan venido acciones hasta esa fecha) en el que (a) el precio agregado del número de acciones nuevas a emitir tras el ejercicio de las Obligaciones Convertibles es igual o superior a 250.000 euros, y (b) el Precio de Emisión correspondiente es igual o superior al último precio de cierre de las acciones disponible en la correspondiente fecha de conversión con un descuento del 9,99%;
- (iv) el precio de las acciones alcanza el Precio Mínimo de Venta;  
  
El "**Precio Mínimo de Venta**" es el precio mínimo al que el Inversor puede vender cada acción, y que será igual a 1,78 euros por acción o el importe que acuerden el Inversor y la Sociedad en cada momento.
- (v) dentro de los tres días hábiles bursátiles siguientes a la fecha en que el Inversor haya recibido una notificación de suspensión por parte de la Sociedad; o bien
- (vi) en el momento en que las acciones entregadas en concepto de depósito sean devueltas a la Sociedad.

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

El número de nuevas acciones que se emitirán al convertir cada Obligación Convertible se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = Vn / P$$

Dónde:

“N”: significa el número de nuevas acciones a emitir.

“Vn”: significa el Precio de Suscripción de las Obligaciones Convertibles.

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

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

“**Precio de Emisión**” significa el mayor de los siguientes valores: (i) el noventa y cuatro por ciento (94%) del Precio de Disposición; o (ii) el último precio de cierre disponible con un descuento del 9,99%.

“**Precio Mínimo de Conversión**” significa 1,66 euros por acción.

- Amortización anticipada a opción de la Sociedad

En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), la Sociedad podrá amortizar total o parcialmente las Obligaciones Convertibles que aún no hayan sido convertidos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Precio de amortización} = \text{valor nominal} * 103\%$$

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 407 de la Ley de Sociedades de Capital, la emisión de las Obligaciones Convertibles se hará constar en escritura pública.

## 5. FÓRMULAS DE AJUSTE.

En la medida en que el precio de ejercicio las Obligaciones Convertibles, esto es, la relación de conversión, se referencia al precio de cotización de la acción de Oryzon (véase apartado anterior), no es preciso incluir fórmulas de ajuste de antidilución en dicha relación de conversión para el supuesto de que se produzcan alteraciones en el capital de la Sociedad, todo ello en la medida en que el precio de cotización de la acción de Oryzon, en base al cual se determina el precio de conversión, ya recogerá dicho efecto.

## 6. RAZONABILIDAD DE LAS CONDICIONES FINANCIERAS DE LA EMISIÓN Y LA IDONEIDAD DE LA RELACIÓN DE CONVERSIÓN Y SUS FÓRMULAS DE AJUSTE PARA EVITAR LA DILUCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN ECONÓMICA DE LOS ACCIONISTAS.

De conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, el informe de los administradores deberá justificar la razonabilidad de las condiciones financieras de la emisión y la idoneidad de la relación de conversión y sus fórmulas de ajuste para evitar la dilución de la participación económica de los accionistas.

En este sentido, el Consejo de Administración considera que las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables, si se compara con los estándares del mercado en la emisión de deuda convertible.

Por un lado, tal y como se ha indicado anteriormente, las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún tipo de interés, por lo que se trata de un instrumento que será convertido, durante el plazo de 48 meses, por su importe nominal, sin que se vayan devengando o capitalizando intereses durante la vida de las Obligaciones Convertibles.

Por otro lado, el Consejo de Administración considera que el Precio de Emisión de las nuevas acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles es razonable y representa un descuento inferior en comparación con la mayoría de los descuentos aplicados por otras compañías en operaciones de captación de capital llevadas a cabo en los mercados tanto nacional como internacionales.

En este sentido, de acuerdo con información pública, algunos de los porcentajes de descuento (sobre el precio de cotización al cierre del día anterior a la adopción del acuerdo o sobre alguna otra media de cotización) empleados para determinar el tipo mínimo de emisión previsto en operaciones de captación de capital realizadas por compañías cotizadas en el Mercado Continuo en España han sido los siguientes: 13,8% en la colocación de Solaria (julio 2018); 12,91% en la colocación de Grenergy (marzo 2021); 10,7% en la colocación de la propia Oryzon Genomics (junio 2020); 10,3% en la de Iberdrola (junio 2009); 9,1% en la colocación de eDreams ODIGEO (enero 2022); 7,16% en la de Atrys Health (junio 2022); 5,8% en la de Amadeus (abril de 2020); en la gran mayoría de estos casos, en entornos de volatilidad de mercado más bajos que en el actual.

Asimismo, se deja constancia de que el tipo de emisión acordado se presume como valor razonable de conformidad con lo establecido en el artículo 504.3 de la Ley de Sociedades de Capital. A estos efectos, dicho precepto establece que, salvo que los administradores justifiquen otra cosa, para lo cual será preciso aportar el oportuno informe de experto independiente, y, en cualquier caso, para operaciones que no superen el 20% del capital, se presumirá que el valor razonable es el valor de mercado, establecido por referencia a la cotización bursátil, siempre que no sea inferior en más de un 10% al precio de dicha cotización. En este sentido, tal y como se ha indicado, el Precio de Emisión de las acciones será al menos igual al 94% del último precio de cierre de cotización de las acciones de Oryzon disponible al momento del envío de la correspondiente notificación de conversión.

## **7. NÚMERO MÁXIMO DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES A EMITIR Y PRECIO MÍNIMO DE CONVERSIÓN.**

De conformidad con el artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán emitirse por una cifra inferior a su valor nominal. En este sentido, teniendo las Obligaciones Convertibles un valor nominal individual cada una de 10.000 euros, tal y como se detalla en el apartado 4 anterior del presente informe, el número de Obligaciones Convertibles a emitir será de cuatrocientas (400).

Asimismo, de conformidad con el citado artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán ser convertidas en acciones cuando el valor nominal de estas sea inferior al importe nominal de las acciones que se entreguen en la conversión. En este sentido, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un Precio de Emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el número máximo de acciones a emitir, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 4.000.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 2.409.638, lo que representa un 4,11% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

En cualquier caso, tal y como se especifica en el apartado siguiente, el importe nominal máximo conjunto de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden por la conversión de las Obligaciones Convertibles objeto del presente informe y de la conversión de las restantes obligaciones convertibles que se emitan en relación con la Operación, como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no podrán, en ningún caso, ser superiores al 20% del capital social al momento de la autorización conferida por la Junta General de accionistas, esto es, no podrán ser superiores a 530.628,90 euros.

## **8. AUMENTO DE CAPITAL EN EL IMPORTE NECESARIO PARA DAR COBERTURA A LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

La emisión de las Obligaciones Convertibles conlleva necesariamente, de conformidad con el artículo 414.1 de la Ley de Sociedades de Capital, la adopción del correspondiente acuerdo de aumento del capital social en el importe necesario para atender la conversión de éstas.

En este sentido, por aplicación analógica de lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de acordar el aumento de capital necesario para atender la conversión en acciones de las Obligaciones Convertibles, mediante la emisión de nuevas acciones (sin derecho de preferencia de los actuales accionistas de la Sociedad de conformidad con el artículo 304.2 de la Ley de Sociedades de Capital) y con previsión de suscripción incompleta está condicionada a que el total de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden en ejercicio de las facultades delegadas como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no superen el límite de la mitad del capital social al momento de la autorización de la Junta General de accionistas, conforme al artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

Asimismo, de conformidad con lo previsto en el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, se deja constancia de que el número máximo de acciones en que puedan convertirse las Obligaciones Convertibles, atendiendo a su relación de conversión mínima, no excederá del 20% del número de acciones integrantes del capital social. A estos efectos, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las

Obligaciones Convertibles no podrán tener un precio de emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el importe nominal máximo del aumento de capital a llevar a cabo para la conversión de las Obligaciones Convertibles, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 4.000.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 120.481,90 euros y se llevará a cabo mediante la emisión de hasta 2.409.638 nuevas acciones, lo que representa un 4,11% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

El presente informe ha sido formulado y aprobado por el Consejo de Administración de la Sociedad, en Madrid, en su sesión de fecha 25 de noviembre de 2023.

\* \* \* \*



**ANEXO I: INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DE ORYZON GENOMICS, S.A. EN RELACIÓN CON LA EMISIÓN DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES EN ACCIONES POR UN IMPORTE NOMINAL DE 1.800.000 EUROS, CON EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE, AL AMPARO DE LA DELEGACIÓN CONFERIDA POR LA JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS DE 2 DE SEPTIEMBRE DE 2020, BAJO EL PUNTO DECIMOSEGUNDO DEL ORDEN DEL DÍA.**



## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETO DEL INFORME

El presente informe se formula por el Consejo de Administración de Oryzon Genomics, S.A. ("**Oryzon**" o la "**Sociedad**") en relación con la emisión de obligaciones convertibles en acciones de la propia Sociedad por un importe nominal de 1.800.000 euros (las "**Obligaciones Convertibles**"), con exclusión del derecho de suscripción preferente, todo ello al amparo de la delegación conferida al Consejo de Administración, bajo el punto decimosegundo del Orden del Día, por la Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad celebrada el 2 de septiembre de 2020.

En este sentido, de acuerdo con lo previsto en los artículos 286, 414.2, 417, 510 y 511 del texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio (la "**Ley de Sociedades de Capital**") y concordantes del Reglamento del Registro Mercantil, aprobado por el Real Decreto 1784/1996, de 19 de julio, el referido acuerdo de emisión requiere la formulación por el Consejo de Administración del presente informe justificativo.

## 2. INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN A LOS EFECTOS DEL ARTÍCULO 286 DE LA LEY DE SOCIEDADES DE CAPITAL.

La emisión de las Obligaciones Convertibles del que trae causa el presente informe se enmarca dentro del nuevo acuerdo de financiación (el "**Acuerdo de Financiación**") alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green SA (el "**Inversor**" o "**Nice & Green**"), por el cual este último se ha comprometido a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 45.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon (la "**Operación**").

Este nuevo Acuerdo de Financiación sustituye el acuerdo de inversión alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green el 4 de julio de 2022, por el cual esta última se comprometía a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 20.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon y el cual ha quedado sin efectos.

En virtud de este nuevo Acuerdo de Inversión y a diferencia del anterior, Nice & Green se ha comprometido a aportar capital a la Sociedad de forma regular durante un periodo de tiempo mayor (36 meses), a cuyos efectos—y siempre a solicitud de la Sociedad—Nice & Green suscribirá un tramo inicial de 4.000.000 euros y subsiguientes tramos adicionales hasta alcanzar los 45.000.000 euros (sujeto a las condiciones habituales y al progreso de los ensayos clínicos en curso y a la liquidez de la acción de Oryzon), todo ello de conformidad con lo dispuesto en el Acuerdo de Financiación, siendo el importe comprometido por el Inversor sustancialmente superior al comprometido en virtud del acuerdo de 2022. En todo caso, la Sociedad tendrá la facultad de terminar anticipadamente el Acuerdo de Financiación en cualquier momento, así como suspenderlo en caso de que fuera a llevar a cabo una operación de capital que lo requiriese.

En particular, la Sociedad se ha comprometido a abonar, el 15 de diciembre de 2023, 1.800.000 euros adicionales como depósito temporal para asegurar el cumplimiento de

ciertas obligaciones por parte de la Sociedad para el supuesto de que no fuera posible llevar a cabo la conversión de las obligaciones convertibles que se emitan en el marco de la Operación. El importe del depósito será destinado por el Inversor a la suscripción de obligaciones convertibles bajo el Acuerdo de Inversión.

Lo anterior se entiende sin perjuicio del abono al Inversor una comisión de estructuración de 2.700.000 euros, equivalente al 6% del compromiso total asumido por Nice & Green (que asciende a un importe de 45.000.000 euros) la cual ha sido destinada por el Inversor a la suscripción de Obligaciones Convertibles con carácter simultáneo a la suscripción por Nice & Green del primer tramo de 4.000.000 de euros en obligaciones convertibles bajo el Acuerdo de Inversión. La conversión de estas obligaciones convertibles ha sido atendida por la Sociedad con nuevas acciones y con acciones ya existentes.

Esta Operación permitirá obtener financiación con unas condiciones muy favorables (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón), en interés y beneficio de la Sociedad y el conjunto de sus accionistas, siendo el Acuerdo de Financiación el procedimiento más idóneo en el actual contexto macroeconómico para la obtención de financiación en la medida en que (i) la emisión de obligaciones convertibles permite diversificar las fuentes de financiación de la Sociedad, ya que el inversor Nice & Green conforma una fuente de financiación distinta a la bancaria y a los inversores en valores de renta fija; y (ii) los bonos convertibles contemplados en el Acuerdo de Financiación se presentan en términos económicos como un mecanismo diferido de emisión de acciones y de incremento del capital, que debe permitir a la Sociedad reforzar sus recursos propios y reducir su nivel endeudamiento.

Los fondos que se reciban de Nice & Green en el marco de la Operación permitirán a Oryzon captar recursos para, en el actual contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina—que están provocando, entre otros una crisis de suministros y desabastecimiento a nivel mundial, una escalada de la inflación, una amenaza de recesión global y, en general, la desestabilización de los mercados financieros—, fortalecer el balance de la Sociedad (mejorando su estructura de recursos propios) y facilitar el acceso a las oportunidades descritas por Oryzon en su plan de negocio.

En este sentido, el plan de negocio de la Sociedad para presente ejercicio 2023 y sucesivos, incluye el desarrollo clínico de varios ensayos que se resumen a continuación.

La Sociedad cuenta actualmente con un programa de inhibidores de LSD1 (Lysine Specific Demethylase-1) que está siendo desarrollado en los campos de la oncología y las enfermedades del sistema nervioso central.

En el campo de las enfermedades oncológicas, dicho programa se está desarrollando, de forma particular, en torno al fármaco denominado IADADEMSTAT, el cual está siendo desarrollado para el tratamiento de cánceres hematológicos, como la leucemia mieloide aguda ("**LMA**") y para tumores sólidos, como el cáncer de tipo neuroendocrino como por ejemplo el cáncer de pulmón de células pequeñas ("**CPCP**").

En leucemia, la Sociedad está desarrollando IADADEMSTAT para el tratamiento de la LMA. Oryzon finalizó en 2022 el ensayo clínico ALICE, un estudio de Fase II abierto, de un solo brazo que ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de IADADEMSTAT en combinación con azacitidina en pacientes con LMA ancianos o no aptos para quimioterapia intensiva recién diagnosticados. Los resultados se presentaron en diciembre de 2022 dentro de la 64ª Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en una presentación oral titulada "Iadademstat Combination with Azacitidine Is a Safe and Effective Treatment in First Line Acute Myeloid Leukemia. Final Results of the ALICE Trial", presentada por la Dra. Olga Salamero, del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona, España. Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81% (22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14 CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). La ORR histórica en la población de LMA anciana o no elegible tratada con azacitidina sola es del 28%. Las respuestas fueron profundas y duraderas: el 71% de los pacientes CR/CRi alcanzó la independencia de transfusiones y el 82% de las muestras CR/CRi evaluadas presentaron enfermedad residual negativa (100% de 7 CRs y 50% de 4 CRis), así como rápidas (a los dos meses). La dosis recomendada para futuros estudios se ha definido como 90 µg/m<sup>2</sup>/d de iadademstat en combinación con el tratamiento estándar de azacitidina. A esta dosis, la unión a la diana LSD1 alcanzó sistemáticamente >90%, traducándose en una mayor calidad de las respuestas sin comprometer la seguridad, y la mediana de supervivencia fue de más de 1 año (con tasas de supervivencia del 50% y 42% después de 12 y 18 meses, respectivamente). Es de destacar que se observaron respuestas en pacientes con LMA con una amplia variedad de mutaciones, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de iadademstat en LMA. Todos los pacientes FLT3+ incluidos en ALICE (100%; 3 de 3) y una elevada proporción de pacientes TP53+ (75%; 6 de 8) respondieron. Los pacientes con subtipos de LMA monocítica (M4/M5) también mostraron altos niveles de respuesta (86%; 6 de 7). La calidad de los datos presentados hizo que fuera seleccionada por el Comité Científico como una de las 25 comunicaciones finalistas más relevantes en Leucemia en la presente edición del Congreso.

La Sociedad ha iniciado un nuevo ensayo clínico en LMA, el ensayo FRIDA. FRIDA es un estudio de Fase Ib/II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para investigar la eficacia y la seguridad de la combinación de IADADEMSTAT con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas anteriores de tratamiento de la LMA. Este estudio ya ha recibido la aprobación de la FDA y se halla en fase de reclutamiento habiéndose reclutado la primera cohorte de 6 pacientes y estando en vías de culminarse la segunda cohorte de 6 pacientes adicionales.

En febrero de 2021 la Agencia Norteamericana del Medicamento (la "FDA"), ha concedido a Oryzon la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA. La Agencia Europea del Medicamento ya había otorgado previamente la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA.

En junio de 2022, la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) ha otorgado la designación de medicamento huérfano a su inhibidor de LSD1 en fase clínica,

IADADEMSTAT, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

En julio de 2022, la compañía firmó un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo (CRADA, por sus siglas en inglés) con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Según los términos del acuerdo, Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional del inhibidor de LSD1 de Oryzon en fase clínica, iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos. Como resultado de este acuerdo la compañía ha recibido expresiones de interés de varios Centros estadounidenses de élite para realizar ensayos clínicos promovidos directamente por investigadores norteamericanos que se encuentran en diversas fases de diseño, aprobación y lanzamiento.

El CPCP representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón (25.000 a 35.000 pacientes por año), por lo que constituye a día de hoy una necesidad médica grave no satisfecha, con una supervivencia media de solo 2 a 4 meses para los pacientes que no reciben un tratamiento activo y un 5% de tasa de supervivencia general a los 5 años. A pesar de las recientes aprobaciones en EE.UU. del uso de anticuerpos I-O (inhibidores de puntos de control inmunitarios) en primera línea (1L), los avances conseguidos en periodos libre de progresión de la enfermedad y supervivencia son muy modestos. La necesidad sobre la extensión de terapias más allá de la actual aprobación de I-O como 1L y 3L, subrayan la necesidad médica y las oportunidades para nuevos mecanismos de acción en una indicación muy huérfana de alternativas terapéuticas.

El potencial terapéutico de IADADEMSTAT en CPCP fue puesto de manifiesto por una publicación en Science Signaling (Auger et al., Feb.2019). Estos y otros motivos movieron a la Sociedad a llevar a cabo en 2019 y 2020 un estudio piloto de Fase IIa de búsqueda de dosis denominado CLEPSIDRA destinado a evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de IADADEMSTAT en combinación con platino-etopósido. En el ensayo, los pacientes recibían IADADEMSTAT más carboplatino/etopósido durante cuatro a seis ciclos, y posteriormente podían continuar en tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia. Si bien la combinación de IADADEMSTAT más carboplatino-etopósido produjo efectos adversos hematológicos, no se observaron toxicidades de otro tipo. El análisis sugirió que la hematotoxicidad fue provocada, principalmente, por el platino-etopósido, ya que ninguno de los seis pacientes que sólo fueron tratados con IADADEMSTAT durante al menos un ciclo desarrolló toxicidad hematológica. La combinación presentó resultados de eficacia clínica alentadores, con un 40% de pacientes con remisiones parciales (en cuatro de diez pacientes), más dos respuestas adicionales con estabilizaciones de la enfermedad. Una de las remisiones parciales fue una respuesta a largo plazo de más de un año. El paciente mostró inicialmente una reducción tumoral del 78,7% tras seis ciclos de tratamiento con la combinación; posteriormente recibió tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia y la reducción tumoral continuó, con una reducción tumoral del 90,3% al final del 16º ciclo.

Recientemente, una serie de estudios independientes realizados por un equipo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC EE.UU.) demostraba una elevada sinergia del uso de ORY-100 (IADADEMSTAT) con inhibidores de punto de

control celular (ICIs o check point inhibitors) reforzando la hipótesis de que IADADEMSTAT puede tener un uso terapéutico en estos pacientes combinado con ICIs (Nguyen et al., 2022). Como resultado de estos resultados, el grupo investigador dirigido por el Dr. Charles Rudin, una de las eminencias en el campo, ha solicitado al NIH dentro del programa CRADA mencionado más arriba, la aprobación de un Ensayo aleatorizado de fase I de determinación de dosis y fase II de IADADEMSTAT combinado con el mantenimiento de la inhibición de puntos de control inmunitarios tras la quimioinmunoterapia inicial en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extendido. Este ensayo está promovido por el MSKCC de Nueva York.

Esta indicación de CPCP se ha convertido en una de las apuestas de la Sociedad en el desarrollo actual de IADADEMSTAT. Oryzon tiene la intención de iniciar un nuevo ensayo clínico en CPCP con IADADEMSTAT. Este estudio, denominado STELLAR, será un estudio de Fase Ib/II de dos brazos, abierto y aleatorizado, de IADADEMSTAT más un inhibidor de puntos de control inmunitarios ("ICI"), en pacientes con CPCP metastásico en primera línea.

También en tumores neuroendocrinos, La Sociedad ha iniciado recientemente un estudio colaborativo de Fase II con IADADEMSTAT en pacientes con carcinomas neuroendocrinos (CNE) de alto grado en recaída/refractarios (pulmonares como el CPCP o extrapulmonares como el tumor de próstata u otras tumoraciones genitourinarias o gastrointestinales). Este ensayo se lleva a cabo en el marco de un acuerdo marco de investigación clínica colaborativa suscrito entre Oryzon y el Fox Chase Cancer Center (FCCC), en virtud del cual FCCC llevará a cabo diferentes ensayos clínicos colaborativos de IADADEMSTAT en combinación, y Oryzon aportará financiación, el fármaco y conocimientos técnicos. El estudio evaluará la seguridad y eficacia de IADADEMSTAT en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o CNE extrapulmonares de alto grado en recaída o refractarios. El estudio ha iniciado ya el reclutamiento.

La Sociedad está, además, activamente invirtiendo en el desarrollo clínico de un segundo fármaco experimental, VAFIDEMSTAT, para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso: psiquiátricas, neurodegenerativas y síndromes de neurodesarrollo.

La Sociedad ha llevado a cabo sendos ensayos clínicos en Fase IIa, REIMAGINE y REIMAGINE-AD, donde se evaluó el efecto de VAFIDEMSTAT para tratar la agresividad en pacientes en tres enfermedades psiquiátricas - trastorno límite de la personalidad ("TLP"), trastorno de déficit de atención e hiperactividad ("TDAH") y trastorno del espectro autista ("TEA") y en enfermedad de Alzheimer ("EA") moderada y severa, respectivamente. En julio de 2020, la Sociedad informó de los datos finales de REIMAGINE con VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP, TDAH y TEA. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el control de la agresión en los datos agregados, así como para cada una de las tres cohortes de enfermedades de forma independiente. Además de la reducción de la agresividad, VAFIDEMSTAT también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, escala utilizada para evaluar de forma global la situación del paciente, tanto en los datos agregados como en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en las escalas específicas de la enfermedad, especialmente la escala BPDCL en los pacientes con TLP.

Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

Con los datos anteriores Oryzon ha iniciado dos ensayos de Fase IIb en TLP ("**ensayo PORTICO**") y en esquizofrenia ("**ensayo EVOLUTION**") con VAFIDEMSTAT.

PORTICO es un estudio de Fase IIb multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP. El ensayo tiene dos objetivos primarios: la reducción de la agresividad/agitación y la mejora global de la enfermedad. El estudio debía incluir 188 pacientes, con 94 pacientes en cada brazo, y tenía preespecificado un análisis intermedio predefinido con la FDA para descartar la posible futilidad y ajustar, si era necesario, el tamaño de la muestra en caso de una variabilidad excesiva en torno a las variables de evaluación o una tasa de placebo inesperadamente alta. El estudio está aprobado en España, Alemania, Bulgaria, Serbia y Estados Unidos e inició el reclutamiento en el primer semestre de 2021. En marzo de 2023 se realizó el análisis intermedio (AI) predefinido con los datos de los primeros 90 pacientes que habían concluido al menos dos tercios del ensayo. El resultado de este AI fue que PORTICO no era fútil y debía continuar tal cual sin aumentar el número de pacientes a reclutar. PORTICO reclutó el último paciente en julio de 2023.

El Comité de Monitorización de Datos (CMD) independiente que se ha reunido de forma regular durante el ensayo. Los datos presentados en el Congreso del *European College of Neuropsychopharmacology*, ECNP-2023 corresponden al análisis de los datos de seguridad ciegos agregados con fecha de corte 23 de agosto de 2023. En septiembre de 2023, PORTICO había aleatorizado a 210 participantes. Los resultados de seguridad presentados obtenidos de los 198 pacientes aleatorizados iniciales recomendaron continuar el ensayo sin modificaciones hasta reclutamiento completo. Los datos de seguridad actuales de PORTICO están alineados con los datos de ensayos anteriores de vafidemstat y siguen respaldando que vafidemstat es seguro y bien tolerado

En noviembre de 2023, la compañía anunció la última visita del último paciente en su ensayo de Fase IIb PORTICO en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) con lo que se finalizaba la fase de participación de pacientes en el estudio. La compañía está en estos momentos dedicando sus esfuerzos a la limpieza de datos, el cierre de la base de datos, y el análisis estadístico. Los resultados preliminares están previstos para el primer trimestre de 2024.

EVOLUTION es un nuevo ensayo clínico de Fase IIb doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de VAFIDEMSTAT sobre los síntomas negativos y la cognición en pacientes con esquizofrenia. Este proyecto está parcialmente financiado con fondos públicos del Ministerio de Ciencia e Innovación. El estudio planea reclutar a 100 pacientes, 50 en cada brazo, y tendrá un análisis intermedio para evaluar la futilidad y la potencia estadística. El estudio se llevará a cabo en España (Europa) y se encuentra en fase de reclutamiento.

Oryzon también está llevando a cabo una investigación innovadora con VAFIDEMSTAT en el ámbito de la medicina de precisión en enfermedades monogénicas del SNC.



Un equipo investigador de la Universidad Johns Hopkins de Maryland (EE.UU.) demostró en un estudio independiente que la inhibición farmacológica de LSD1 producía mejoras sistémicas importantes en ratones modelos del síndrome de Kabuki que reproducen de forma casi íntegra los síntomas de este síndrome en pacientes pediátricos. Con este racional la compañía está explorando el potencial de VAFIDEMSTAT en enfermos del síndrome de Kabuki. Este síndrome está causado por una mutación en un gen (MLL2), cuya ausencia produce múltiples defectos neurológicos, cardiológicos e inmunológicos. La Sociedad está diseñando un ensayo clínico con VAFIDEMSTAT en síndrome de Kabuki con los principales líderes de opinión y partes interesadas de la comunidad del síndrome de Kabuki. Este ensayo de Fase I/II en niños mayores de 12 años y adultos jóvenes, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que explorará la seguridad y la eficacia de VAFIDEMSTAT en la mejora de varias deficiencias descritas en estos pacientes.

Oryzon cuenta también con un tercer inhibidor de LSD1, el candidato preclínico de ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas públicamente, con datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme SCD por sus siglas en inglés). ORY-3001 ha demostrado en modelos preclínicos de ratón y primates que es capaz de incrementar de forma notable la expresión de la hemoglobina fetal. La administración de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos que se presentarán confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme

La hemoglobina fetal es capaz de compensar la patología producida por la mutación en la hemoglobina adulta e incrementos de los niveles de hemoglobina fetal se correlacionan directamente con un incremento de la esperanza de vida y un menor deterioro orgánico de los pacientes con SCD. Recientemente en un anuncio histórico para el campo de la anemia falciforme (ECF), las autoridades del Reino Unido han concedido la aprobación a Casgevy, la terapia CRISPR-Cas9 desarrollada por Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics basándose en el beneficio clínico de elevar los niveles de hemoglobina fetal, validando por tanto a nivel regulatorio, la aproximación de Oryzon con ORY-3001 en SCD.

La compañía tiene también en fase temprana de desarrollo otros programas contra diversas dianas epigenéticas. Este es el caso por ejemplo de ORY-4001, un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa 6 (HDAC-6), que ha sido recientemente nominado candidato clínico y que ha mostrado resultados preclínicos positivos en modelos de enfermedades neuromotoras como, por ejemplo, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

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



El tratamiento con ORY-4001 logró revertir los síntomas de progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). ORY-4001 era capaz de revertir de manera dosis-dependiente los fenotipos CMT1A. En particular, el tratamiento con ORY-4001 mejoraba la mielinización y restauraba la integridad de los axones en el nervio ciático, y mejoraba los potenciales de acción muscular compuestos y la conducción nerviosa en comparación con los animales no tratados. Es de destacar que los animales tratados con ORY-4001 mostraron una recuperación significativa del peso corporal, lo que sugiere una mejora fisiológica general. Las dosis utilizadas en este estudio con animales fueron seguras y por debajo de la dosis máxima tolerada, lo que permite considerar un posible aumento de la dosis en estudios adicionales para profundizar en el beneficio terapéutico. Estos datos se presentaron en Junio de 2023 en la Conferencia anual de la Sociedad de Neurología Periférica (PNS-2023) celebrada en Copenhague del 17 al 20 de junio de 2023.

Fruto del interés despertado por nuestro candidato clínico es la reciente concesión por parte de la Asociación Americana de esclerosis lateral amiotrófica (ELA o ALS por sus siglas en inglés). Esta asociación ha concedido a Oryzon una subvención de 498.690 dólares para apoyar el desarrollo preclínico de ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC6, en la esclerosis lateral amiotrófica. La ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurológica rara que afecta a las neuronas motoras que controlan el movimiento muscular voluntario. Los músculos voluntarios son los que elegimos mover para producir movimientos como masticar, caminar y hablar. La enfermedad es progresiva, lo que significa que los síntomas empeoran con el tiempo. Con el tiempo, los enfermos de ELA pierden la capacidad de iniciar y controlar los movimientos musculares, lo que a menudo conduce a la parálisis total y a la muerte entre dos y cinco años después del diagnóstico. La ELA no tiene cura y no existe ningún tratamiento eficaz para invertir su progresión. Según estudios de población realizados en EE.UU., cada año se diagnostica ELA a algo más de 5.600 personas. Se calcula que hasta 30.000 estadounidenses padecen la enfermedad en un momento dado. Alrededor del 90% de los casos de ELA se producen sin antecedentes familiares conocidos ni causa genética. El 10% restante, conocido como ELA familiar, se hereda a través de un gen mutado con una conexión conocida con la enfermedad. La inhibición o depleción de HDAC6 se ha descrito previamente como un tratamiento potencialmente eficaz para la ELA que proporciona protección en varios modelos de ratón o iPSCs humanas de ELA.

Es importante recalcar que el avance en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales constituye el eje fundamental de creación de valor de las compañías biotecnológicas como Oryzon, ya que reduce la incertidumbre tecnológica y clínica, incrementando de forma objetiva sus posibilidades de ser aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes humanos y ampliando por consiguiente el valor financiero de los diferentes programas en los que el fármaco se desarrolla. Estos avances objetivos facilitan la consecución posterior de recursos adicionales en condiciones favorables, aumentando la posibilidad de acuerdos de licencia con grandes compañías farmacéuticas en mejores condiciones, e incrementando incluso el atractivo de la Sociedad en futuras operaciones de consolidación.

Los fondos captados, por tanto, serán clave en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales y en la realización de los correspondientes ensayos clínicos

dimensionados en los tamaños ya indicados en términos de pacientes reclutados. Dicho dimensionamiento óptimo se producirá al reclutar los pacientes necesarios para determinar los objetivos de los ensayos sin que el número de pacientes implicados deba restringirse por meros motivos económicos, y sin que estas consideraciones económicas supongan una limitación adicional a las limitaciones técnicas de reclutamiento de los ensayos en los hospitales, especialmente aquellos que tienen Key Opinion Leaders (KOLs) o para la incorporación de figuras clínicas de renombre internacional en las diferentes enfermedades que se analizan, que aseguran no solo la correcta interpretación de los hallazgos clínicos sino también la visibilidad de los ensayos en la comunidad internacional y para la contratación de las CROs (organizaciones auxiliares especializadas en la gestión de ensayos clínicos para terceros) empleando aquellas que ofrecen una solvencia técnica y una experiencia en las áreas de estudio, sin que de nuevo las consideraciones económicas supongan un factor limitante o que impida escoger a los actores adecuados.

La prosecución en la ejecución de los ensayos clínicos en marcha y el inicio de los nuevos ensayos mencionados depende, en buena medida, de que la Sociedad realice la transacción proyectada, ya que en ese supuesto dispondría de recursos para la ejecución de los mismos, así como de mecanismos de remediación en caso de producirse retrasos respecto a la ejecución inicialmente prevista de los citados ensayos.

Así, en el entorno descrito y sobre la premisa de mantener la solidez de su balance como prioridad, la Operación permitirá a Oryzon avanzar en el desarrollo de su plan de negocio, reforzar su estructura de capital—mejorando potencialmente los costes de financiación ajena, dotando de recursos financieros flexibles y diversificando las fuentes de financiación de la Sociedad con recursos alternativos a la financiación bancaria—, e incrementar la competitividad de su balance desde un punto de vista comercial.

La emisión de las Obligaciones Convertibles se llevará a cabo al amparo de la autorización conferida por la Junta General de accionistas en favor del Consejo de Administración de fecha 2 de septiembre de 2020, mediante la cual se delegó en el Consejo de Administración de la Sociedad, con arreglo al régimen general sobre emisión de obligaciones, al amparo de lo dispuesto en el artículo 319 del Reglamento del Registro Mercantil y aplicando por analogía lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones de la Sociedad, durante el plazo máximo de cinco (5) años a contar desde la fecha de adopción del citado acuerdo, por un importe agregado de hasta de cien millones de euros (100.000.000- €) o su equivalente en otra divisa y con la facultad para que el Consejo de Administración, al amparo de lo previsto en los artículos 308, 417 y 511 de la Ley de Sociedades de Capital, excluya, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente.

### **3. JUSTIFICACIÓN DE LA EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE EN LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

Al amparo de lo previsto en el artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, se requiere, a los efectos de excluir el derecho de suscripción preferente en la emisión de

las Obligaciones Convertibles, que en el informe de los administradores se justifique detalladamente la propuesta.

La exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles requiere que así lo exija el interés de la Sociedad (art. 417.1 de la Ley de Sociedades de Capital). En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente que se propone resulta plenamente conforme con el interés de la Sociedad ya que (i) permite realizar una operación conveniente desde el punto de vista del interés social (dados los motivos ya señalados en el apartado anterior); (ii) el procedimiento resulta idóneo y necesario para alcanzar el fin buscado; y (iii) existe proporcionalidad entre el medio elegido y el objetivo que se pretende con la Operación.

A estos efectos, en el marco de la Operación, Oryzon tendrá la facultad, mediante la emisión de obligaciones convertibles y subsiguiente suscripción de las mismas por Nice & Green, de requerir al Inversor la aportación de fondos a la Sociedad de manera recurrente durante un periodo de 36 meses y hasta la cuantía que la Sociedad estime conveniente en cada momento (sin tener por tanto la obligación de alcanzar los 45.000.000 euros), en un corto espacio de tiempo y en función de las necesidades concretas de financiación; algo que no sería viable instrumentar mediante otras alternativas que supongan un reconocimiento del derecho de suscripción preferente de los accionistas, debido a los dilatados plazos que ello supondría, en especial, si se toma en consideración la volatilidad actual del mercado bursátil.

En este sentido, dadas las actuales circunstancias de los mercados, especialmente en el contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina, el aumento en los precios de las materias primas, la escalada de la inflación a nivel global y las repetidas y cada vez más insistentes señales de alarma sobre una posible recesión global, entre otros, el Consejo de Administración estima de gran interés para la Sociedad contar con la mayor flexibilidad posible a la hora de acceder a recursos de financiación alternativos con los que reforzar su posición financiera. Por ello, el Consejo considera que la Operación constituye el procedimiento idóneo para poder acceder a nuevos fondos y diversificar sus fuentes de financiación. Así, los beneficios que una operación de estas características ofrece a la Sociedad resultan fácilmente comprensibles: a través del Acuerdo de Financiación suscrito con el Inversor, la Sociedad obtiene acceso a una fuente de financiación de recursos propios flexible, de forma que puede acompasar sus disposiciones de efectivo a sus necesidades de financiación, y todo ello de manera accesible, con independencia de la coyuntura de los mercados de renta variable y demás situaciones en las que la captación de capital por medios tradicionales pueda resultar difícil y costosa como consecuencia, por ejemplo, de los tipos de interés fijos y variables asociados a las financiaciones bancarias (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón) o de los requerimientos de otorgamiento de garantías reales y/o personales que puedan suponer un perjuicio para la Sociedad.

Así, la operación permite asegurar la captación de nuevos recursos propios en un corto periodo de tiempo, reduciendo sustancialmente el tiempo de exposición a los riesgos asociados a la volatilidad del mercado en general. Asimismo, por sus circunstancias y

por los términos y condiciones en que se estructura la operación, se obtendrán recursos de manera más eficiente que acudiendo a otras fórmulas, tales como una ampliación de capital o emisión de deuda o de obligaciones convertibles con derecho de suscripción preferente, o incluso una colocación privada acelerada entre inversores cualificados (*accelerated book-building*), etc., que previsiblemente exigirían, en las presentes circunstancias de mercado, un descuento mayor sobre el precio de mercado, un mayor tiempo de ejecución o una mayor incertidumbre.

Por otro lado, el Consejo de Administración estima que la supresión del derecho de suscripción preferente permite un abaratamiento significativo del coste financiero y de los costes asociados a la operación en comparación con un aumento de capital, o con una emisión de obligaciones o de *warrants* con derecho de suscripción preferente (especialmente si se toman en consideración las comisiones de las entidades financieras participantes en ese tipo de operaciones), y tiene al mismo tiempo un menor efecto de distorsión en la negociación de las acciones de la Sociedad durante el período de emisión. En este sentido, cabe esperar que la Operación conlleve un mayor ahorro de costes en comparación con otras alternativas ya que (i) ésta dirigida a un único inversor identificado con carácter previo a su realización y, en consecuencia, los costes son inferiores a los de otras operaciones pues no son necesarios los pagos de nuevas o recurrentes comisiones de dirección, colocación o aseguramiento ni de otros gastos adicionales; (ii) las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables para la Sociedad, tal y como se expone en el apartado 6 siguiente; y (iii) las Obligaciones Convertibles no cuentan con garantías reales ni garantías personales de otras sociedades o de terceros.

En definitiva, con la Operación descrita en el apartado 2 anterior, la Sociedad obtiene la certeza de que se llevará a cabo la suscripción de las Obligaciones Convertibles y la inversión propuesta, para lo que se exige necesariamente, en aras de velar por la protección del interés de la Sociedad, la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles vinculados a los mismos, siendo este un requisito necesario (y conveniente desde el punto de vista económico y operativo) para lograr los objetivos perseguidos. Asimismo, la medida propuesta guarda la proporcionalidad necesaria con el fin que se persigue, en cuanto que la misma queda ampliamente compensada y justificada por el beneficio que supone para la Sociedad y para los propios accionistas la posibilidad de realizar una operación que es beneficiosa y adecuada para el interés social de Oryzon.

En vista de todo lo que antecede, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión a que se refiere este informe está justificada en el marco de la financiación descrita en el apartado anterior.

Por otro lado se hace constar que, de conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, dadas las condiciones y características de la emisión de las Obligaciones Convertibles, no resulta obligatoria la emisión del informe de experto independiente previsto en el apartado 2 del artículo 414 y en la letra b) del apartado 2 del artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, al no alcanzar el 20% por ciento del capital, tal y como se expone en el apartado 7 siguiente.

De conformidad con lo previsto en el artículo 511.3 de la Ley de Sociedades de Capital, el presente informe del Consejo de Administración será puesto a disposición de los accionistas y comunicado a la primera Junta General de accionistas que se celebre tras la adopción del acuerdo de emisión.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES. BASES Y MODALIDADES DE LA CONVERSIÓN.

Las características principales de las Obligaciones Convertibles, incluyendo las bases y modalidades para su conversión, serán las siguientes:

- Importe nominal de la emisión:

Un millón ochocientos mil euros (1.800.000 €)

- Valor nominal unitario de las Obligaciones Convertibles:

Cada Obligación Convertible tendrá un valor nominal de 10.000 euros.

- Número de Obligaciones Convertibles:

Ciento ochenta (180) Obligaciones Convertibles

- Precio de suscripción de las Obligaciones Convertibles:

Las Obligaciones Convertibles se emitirán a su valor nominal unitario, esto es, a un precio de 10.000 euros cada una (el "**Precio de Suscripción**").

- Fecha de Vencimiento Inicial:

Las Obligaciones Convertibles vencerán a los cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de su suscripción (la "**Fecha de Vencimiento Inicial**"), extensible en determinadas circunstancias, hasta un máximo de 12 meses.

- Intereses:

Las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún interés sobre su principal.

- Título:

Las Obligaciones Convertibles estarán representados por títulos nominativos.

- Conversión de las Obligaciones Convertibles:

El primer (1<sup>er</sup>) Día Hábil Bursátil siguiente a la fecha de emisión de las Obligaciones Convertibles, el Inversor emitirá una Notificación de Conversión con respecto a la totalidad de las ciento ochenta (180) Obligaciones Convertibles.

El número de nuevas acciones que se emitirán o entregarán al Inversor al convertir cada una de las ciento ochenta (180) Obligaciones Convertibles se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = Vn / P$$

Dónde:

“**N**”: significa el número de nuevas acciones a entregar, bien sean nuevas acciones emitidas o acciones existentes de la Sociedad.

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

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

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

“**Precio de Emisión**” significa el cien por cien (100%) del VWAP de la fecha de envío de la Notificación de Conversión.

“**Precio Mínimo de Conversión**” significa 1,66 euros por acción.

- Amortización anticipada a opción de la Sociedad

En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), la Sociedad podrá amortizar total o parcialmente las Obligaciones Convertibles que aún no hayan sido convertidos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Precio de amortización} = \text{valor nominal} * 103\%$$

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 407 de la Ley de Sociedades de Capital, la emisión de las Obligaciones Convertibles se hará constar en escritura pública.

## 5. FÓRMULAS DE AJUSTE.

En la medida en que el precio de ejercicio las Obligaciones Convertibles, esto es, la relación de conversión, se referencia al precio de cotización de la acción de Oryzon (véase apartado anterior), no es preciso incluir fórmulas de ajuste de antidilución en dicha relación de conversión para el supuesto de que se produzcan alteraciones en el capital de la Sociedad, todo ello en la medida en que el precio de cotización de la acción de Oryzon, en base al cual se determina el precio de conversión, ya recogerá dicho efecto.

## **6. RAZONABILIDAD DE LAS CONDICIONES FINANCIERAS DE LA EMISIÓN Y LA IDONEIDAD DE LA RELACIÓN DE CONVERSIÓN Y SUS FÓRMULAS DE AJUSTE PARA EVITAR LA DILUCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN ECONÓMICA DE LOS ACCIONISTAS.**

De conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, el informe de los administradores deberá justificar la razonabilidad de las condiciones financieras de la emisión y la idoneidad de la relación de conversión y sus fórmulas de ajuste para evitar la dilución de la participación económica de los accionistas.

En este sentido, el Consejo de Administración considera que las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables, si se compara con los estándares del mercado en la emisión de deuda convertible.

Por un lado, tal y como se ha indicado anteriormente, las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún tipo de interés, por lo que se trata de un instrumento que será convertido, durante el plazo de 48 meses, por su importe nominal, sin que se vayan devengando o capitalizando intereses durante la vida de las Obligaciones Convertibles.

Por otro lado, el Consejo de Administración considera que el Precio de Emisión de las nuevas acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles es razonable y representa un descuento inferior en comparación con la mayoría de los descuentos aplicados por otras compañías en operaciones de captación de capital llevadas a cabo en los mercados tanto nacional como internacionales.

En este sentido, de acuerdo con información pública, algunos de los porcentajes de descuento (sobre el precio de cotización al cierre del día anterior a la adopción del acuerdo o sobre alguna otra media de cotización) empleados para determinar el tipo mínimo de emisión previsto en operaciones de captación de capital realizadas por compañías cotizadas en el Mercado Continuo en España han sido los siguientes: 13,8% en la colocación de Solaria (julio 2018); 12,91% en la colocación de Grenergy (marzo 2021); 10,7% en la colocación de la propia Oryzon Genomics (junio 2020); 10,3% en la de Iberdrola (junio 2009); 9,1% en la colocación de eDreams ODIGEO (enero 2022); 7,16% en la de Atrys Health (junio 2022); 5,8% en la de Amadeus (abril de 2020); en la gran mayoría de estos casos, en entornos de volatilidad de mercado más bajos que en el actual.

Asimismo, se deja constancia de que el tipo de emisión acordado se presume como valor razonable de conformidad con lo establecido en el artículo 504.3 de la Ley de Sociedades de Capital. A estos efectos, dicho precepto establece que, salvo que los administradores justifiquen otra cosa, para lo cual será preciso aportar el oportuno informe de experto independiente, y, en cualquier caso, para operaciones que no superen el 20% del capital, se presumirá que el valor razonable es el valor de mercado, establecido por referencia a la cotización bursátil, siempre que no sea inferior en más de un 10% al precio de dicha cotización. En este sentido, tal y como se ha indicado, el Precio de Emisión de las acciones será al menos igual al 94% del último precio de cierre de cotización de las acciones de Oryzon disponible al momento del envío de la correspondiente notificación de conversión.



## **7. NÚMERO MÁXIMO DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES A EMITIR Y PRECIO MÍNIMO DE CONVERSIÓN.**

De conformidad con el artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán emitirse por una cifra inferior a su valor nominal. En este sentido, teniendo las Obligaciones Convertibles un valor nominal individual cada una de 10.000 euros, tal y como se detalla en el apartado 4 anterior del presente informe, el número de Obligaciones Convertibles a emitir será de ciento ochenta (180).

Asimismo, de conformidad con el citado artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán ser convertidas en acciones cuando el valor nominal de estas sea inferior al importe nominal de las acciones que se entreguen en la conversión. En este sentido, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un Precio de Emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el número máximo de acciones a emitir, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 1.800.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 1.084.337, lo que representa un 1,81% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

En cualquier caso, tal y como se especifica en el apartado siguiente, el importe nominal máximo conjunto de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden por la conversión de las Obligaciones Convertibles objeto del presente informe y de la conversión de las restantes obligaciones convertibles que se emitan en relación con la Operación, como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no podrán, en ningún caso, ser superiores al 20% del capital social al momento de la autorización conferida por la Junta General de accionistas, esto es, no podrán ser superiores a 530.628,90 euros.

## **8. AUMENTO DE CAPITAL EN EL IMPORTE NECESARIO PARA DAR COBERTURA A LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

La emisión de las Obligaciones Convertibles conlleva necesariamente, de conformidad con el artículo 414.1 de la Ley de Sociedades de Capital, la adopción del correspondiente acuerdo de aumento del capital social en el importe necesario para atender la conversión de éstas.

En este sentido, por aplicación analógica de lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de acordar el aumento de capital necesario para atender la conversión en acciones de las Obligaciones Convertibles, mediante la emisión de nuevas acciones (sin derecho de preferencia de los actuales accionistas de la Sociedad de conformidad con el artículo 304.2 de la Ley de Sociedades de Capital) y con previsión de suscripción incompleta está condicionada a que el total de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden en ejercicio de las facultades delegadas como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no superen el límite de la mitad del capital social al momento de la autorización de la Junta

General de accionistas, conforme al artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

Asimismo, de conformidad con lo previsto en el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, se deja constancia de que el número máximo de acciones en que puedan convertirse las Obligaciones Convertibles, atendiendo a su relación de conversión mínima, no excederá del 20% del número de acciones integrantes del capital social. A estos efectos, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un precio de emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el importe nominal máximo del aumento de capital a llevar a cabo para la conversión de las Obligaciones Convertibles, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 1.800.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 54.216,85 euros y se llevará a cabo mediante la emisión de hasta 1.084.337 nuevas acciones, lo que representa un 1,81% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

El presente informe ha sido formulado y aprobado por el Consejo de Administración de la Sociedad, en Madrid, en su sesión de fecha 15 de diciembre de 2023.

\* \* \* \*



**INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DE ORYZON GENOMICS, S.A. EN RELACIÓN CON LA EMISIÓN DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES EN ACCIONES POR UN IMPORTE NOMINAL DE 4.000.000 EUROS, CON EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE, AL AMPARO DE LA DELEGACIÓN CONFERIDA POR LA JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS DE 2 DE SEPTIEMBRE DE 2020, BAJO EL PUNTO DECIMOSEGUNDO DEL ORDEN DEL DÍA.**

19 de diciembre de 2023

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETO DEL INFORME

El presente informe se formula por el Consejo de Administración de Oryzon Genomics, S.A. ("**Oryzon**" o la "**Sociedad**") en relación con la emisión de obligaciones convertibles en acciones de la propia Sociedad por un importe nominal de 4.000.000 euros (las "**Obligaciones Convertibles**"), con exclusión del derecho de suscripción preferente, todo ello al amparo de la delegación conferida al Consejo de Administración, bajo el punto decimosegundo del Orden del Día, por la Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad celebrada el 2 de septiembre de 2020.

En este sentido, de acuerdo con lo previsto en los artículos 286, 414.2, 417, 510 y 511 del texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio (la "**Ley de Sociedades de Capital**") y concordantes del Reglamento del Registro Mercantil, aprobado por el Real Decreto 1784/1996, de 19 de julio, el referido acuerdo de emisión requiere la formulación por el Consejo de Administración del presente informe justificativo.

## 2. INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN A LOS EFECTOS DEL ARTÍCULO 286 DE LA LEY DE SOCIEDADES DE CAPITAL.

La emisión de las Obligaciones Convertibles del que trae causa el presente informe se enmarca dentro del nuevo acuerdo de financiación (el "**Acuerdo de Financiación**") alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green SA (el "**Inversor**" o "**Nice & Green**"), por el cual este último se ha comprometido a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 45.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon (la "**Operación**").

Este nuevo Acuerdo de Financiación sustituye el acuerdo de inversión alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green el 4 de julio de 2022, por el cual esta última se comprometía a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 20.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon y el cual ha quedado sin efectos.

En virtud de este nuevo Acuerdo de Inversión y a diferencia del anterior, Nice & Green se ha comprometido a aportar capital a la Sociedad de forma regular durante un periodo de tiempo mayor (36 meses), a cuyos efectos—y siempre a solicitud de la Sociedad—Nice & Green suscribirá un tramo inicial de 4.000.000 euros y subsiguientes tramos adicionales hasta alcanzar los 45.000.000 euros (sujeto a las condiciones habituales y al progreso de los ensayos clínicos en curso y a la liquidez de la acción de Oryzon), todo ello de conformidad con lo dispuesto en el Acuerdo de Financiación, siendo el importe comprometido por el Inversor sustancialmente superior al comprometido en virtud del acuerdo de 2022. En todo caso, la Sociedad tendrá la facultad de terminar anticipadamente el Acuerdo de Financiación en cualquier momento, así como suspenderlo en caso de que fuera a llevar a cabo una operación de capital que lo requiriese.

Esta Operación permitirá obtener financiación con unas condiciones muy favorables (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón), en interés y beneficio de la Sociedad y el conjunto de sus accionistas, siendo el Acuerdo de Financiación el procedimiento más idóneo en el actual contexto macroeconómico para la obtención de financiación en la medida en que (i) la emisión de obligaciones convertibles permite diversificar las fuentes de financiación de la Sociedad, ya que el inversor Nice & Green conforma una fuente de financiación distinta a la bancaria y a los inversores en valores de renta fija; y (ii) los bonos convertibles contemplados en el Acuerdo de Financiación se presentan en términos económicos como un mecanismo diferido de emisión de acciones y de incremento del capital, que debe permitir a la Sociedad reforzar sus recursos propios y reducir su nivel endeudamiento.

Los fondos que se reciban de Nice & Green en el marco de la Operación permitirán a Oryzon captar recursos para, en el actual contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina—que están provocando, entre otros una crisis de suministros y desabastecimiento a nivel mundial, una escalada de la inflación, una amenaza de recesión global y, en general, la desestabilización de los mercados financieros—, fortalecer el balance de la Sociedad (mejorando su estructura de recursos propios) y facilitar el acceso a las oportunidades descritas por Oryzon en su plan de negocio.

En este sentido, el plan de negocio de la Sociedad para presente ejercicio 2023 y sucesivos, incluye el desarrollo clínico de varios ensayos que se resumen a continuación.

La Sociedad cuenta actualmente con un programa de inhibidores de LSD1 (Lysine Specific Demethylase-1) que está siendo desarrollado en los campos de la oncología y las enfermedades del sistema nervioso central.

En el campo de las enfermedades oncológicas, dicho programa se está desarrollando, de forma particular, en torno al fármaco denominado IADADEMSTAT, el cual está siendo desarrollado para el tratamiento de cánceres hematológicos, como la leucemia mieloide aguda ("**LMA**") y para tumores sólidos, como el cáncer de tipo neuroendocrino como por ejemplo el cáncer de pulmón de células pequeñas ("**CPCP**").

En leucemia, la Sociedad está desarrollando IADADEMSTAT para el tratamiento de la LMA. Oryzon finalizó en 2022 el ensayo clínico ALICE, un estudio de Fase II abierto, de un solo brazo que ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de IADADEMSTAT en combinación con azacitidina en pacientes con LMA ancianos o no aptos para quimioterapia intensiva recién diagnosticados. Los resultados se presentaron en diciembre de 2022 dentro de la 64ª Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en una presentación oral titulada "Iadademstat Combination with Azacitidine Is a Safe and Effective Treatment in First Line Acute Myeloid Leukemia. Final Results of the ALICE Trial", presentada por la Dra. Olga Salameo, del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona, España. Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81% (22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14 CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). La ORR histórica en la población de LMA anciana o no elegible tratada con azacitidina sola es del 28%. Las respuestas fueron profundas y duraderas: el 71% de los pacientes

CR/CRi alcanzó la independencia de transfusiones y el 82% de las muestras CR/CRi evaluadas presentaron enfermedad residual negativa (100% de 7 CRs y 50% de 4 CRis), así como rápidas (a los dos meses). La dosis recomendada para futuros estudios se ha definido como 90 µg/m<sup>2</sup>/d de iadademstat en combinación con el tratamiento estándar de azacitidina. A esta dosis, la unión a la diana LSD1 alcanzó sistemáticamente >90%, traduciéndose en una mayor calidad de las respuestas sin comprometer la seguridad, y la mediana de supervivencia fue de más de 1 año (con tasas de supervivencia del 50% y 42% después de 12 y 18 meses, respectivamente). Es de destacar que se observaron respuestas en pacientes con LMA con una amplia variedad de mutaciones, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de iadademstat en LMA. Todos los pacientes FLT3+ incluidos en ALICE (100%; 3 de 3) y una elevada proporción de pacientes TP53+ (75%; 6 de 8) respondieron. Los pacientes con subtipos de LMA monocítica (M4/M5) también mostraron altos niveles de respuesta (86%; 6 de 7). La calidad de los datos presentados hizo que fuera seleccionada por el Comité Científico como una de las 25 comunicaciones finalistas más relevantes en Leucemia en la presente edición del Congreso.

La Sociedad ha iniciado un nuevo ensayo clínico en LMA, el ensayo FRIDA. FRIDA es un estudio de Fase Ib/II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para investigar la eficacia y la seguridad de la combinación de IADADEMSTAT con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas anteriores de tratamiento de la LMA. Este estudio ya ha recibido la aprobación de la FDA y se halla en fase de reclutamiento habiéndose reclutado la primera cohorte de 6 pacientes y estando en vías de culminarse la segunda cohorte de 6 pacientes adicionales.

En febrero de 2021 la Agencia Norteamericana del Medicamento (la "FDA"), ha concedido a Oryzon la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA. La Agencia Europea del Medicamento ya había otorgado previamente la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA.

En junio de 2022, la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) ha otorgado la designación de medicamento huérfano a su inhibidor de LSD1 en fase clínica, IADADEMSTAT, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

En julio de 2022, la compañía firmó un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo (CRADA, por sus siglas en inglés) con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Según los términos del acuerdo, Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional del inhibidor de LSD1 de Oryzon en fase clínica, iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos. Como resultado de este acuerdo la compañía ha recibido expresiones de interés de varios Centros estadounidenses de élite para realizar ensayos clínicos promovidos directamente por investigadores norteamericanos que se encuentran en diversas fases de diseño, aprobación y lanzamiento.

El CPCP representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón (25.000 a 35.000 pacientes por año), por lo que constituye a día de hoy una necesidad médica grave no satisfecha, con una supervivencia media de solo 2 a 4 meses para los pacientes que no reciben un tratamiento activo y un 5% de tasa de supervivencia general a los 5 años. A pesar de las recientes aprobaciones en EE.UU. del uso de anticuerpos I-O (inhibidores de puntos de control inmunitarios) en primera línea (1L), los avances conseguidos en periodos libre de progresión de la enfermedad y supervivencia son muy modestos. La necesidad sobre la extensión de terapias más allá de la actual aprobación de I-O como 1L y 3L, subrayan la necesidad médica y las oportunidades para nuevos mecanismos de acción en una indicación muy huérfana de alternativas terapéuticas.

El potencial terapéutico de IADADEMSTAT en CPCP fue puesto de manifiesto por una publicación en *Science Signaling* (Auger et al., Feb.2019). Estos y otros motivos movieron a la Sociedad a llevar a cabo en 2019 y 2020 un estudio piloto de Fase IIa de búsqueda de dosis denominado CLEPSIDRA destinado a evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de IADADEMSTAT en combinación con platino-etopósido. En el ensayo, los pacientes recibían IADADEMSTAT más carboplatino/etopósido durante cuatro a seis ciclos, y posteriormente podían continuar en tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia. Si bien la combinación de IADADEMSTAT más carboplatino-etopósido produjo efectos adversos hematológicos, no se observaron toxicidades de otro tipo. El análisis sugirió que la hematotoxicidad fue provocada, principalmente, por el platino-etopósido, ya que ninguno de los seis pacientes que sólo fueron tratados con IADADEMSTAT durante al menos un ciclo desarrolló toxicidad hematológica. La combinación presentó resultados de eficacia clínica alentadores, con un 40% de pacientes con remisiones parciales (en cuatro de diez pacientes), más dos respuestas adicionales con estabilizaciones de la enfermedad. Una de las remisiones parciales fue una respuesta a largo plazo de más de un año. El paciente mostró inicialmente una reducción tumoral del 78,7% tras seis ciclos de tratamiento con la combinación; posteriormente recibió tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia y la reducción tumoral continuó, con una reducción tumoral del 90,3% al final del 16º ciclo.

Recientemente, una serie de estudios independientes realizados por un equipo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC EE.UU.) demostraba una elevada sinergia del uso de ORY-100 (IADADEMSTAT) con inhibidores de punto de control celular (ICIs o check point inhibitors) reforzando la hipótesis de que IADADEMSTAT puede tener un uso terapéutico en estos pacientes combinado con ICIs (Nguyen et al., 2022). Como resultado de estos resultados, el grupo investigador dirigido por el Dr. Charles Rudin, una de las eminencias en el campo, ha solicitado al NIH dentro del programa CRADA mencionado más arriba, la aprobación de un Ensayo aleatorizado de fase I de determinación de dosis y fase II de IADADEMSTAT combinado con el mantenimiento de la inhibición de puntos de control inmunitarios tras la quimioinmunoterapia inicial en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extendido. Este ensayo está promovido por el MSKCC de Nueva York.

Esta indicación de CPCP se ha convertido en una de las apuestas de la Sociedad en el desarrollo actual de IADADEMSTAT. Oryzon tiene la intención de iniciar un nuevo ensayo clínico en CPCP con IADADEMSTAT. Este estudio, denominado STELLAR, será un estudio de Fase Ib/II de dos brazos, abierto y aleatorizado, de IADADEMSTAT más un inhibidor de



puntos de control inmunitarios ("ICI"), en pacientes con CPCP metastásico en primera línea.

También en tumores neuroendocrinos, La Sociedad ha iniciado recientemente un estudio colaborativo de Fase II con iadademstat en pacientes con carcinomas neuroendocrinos (CNE) de alto grado en recaída/refractarios (pulmonares como el CPCP o extrapulmonares como el tumor de próstata u otras tumoraciones genitourinarias o gastrointestinales). Este ensayo se lleva a cabo en el marco de un acuerdo marco de investigación clínica colaborativa suscrito entre Oryzon y el Fox Chase Cancer Center (FCCC), en virtud del cual FCCC llevará a cabo diferentes ensayos clínicos colaborativos de iadademstat en combinación, y Oryzon aportará financiación, el fármaco y conocimientos técnicos. El estudio evaluará la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o CNE extrapulmonares de alto grado en recaída o refractarios. El estudio ha iniciado ya el reclutamiento.

La Sociedad está, además, activamente invirtiendo en el desarrollo clínico de un segundo fármaco experimental, VAFIDEMSTAT, para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso: psiquiátricas, neurodegenerativas y síndromes de neurodesarrollo.

La Sociedad ha llevado a cabo sendos ensayos clínicos en Fase IIa, REIMAGINE y REIMAGINE-AD, donde se evaluó el efecto de VAFIDEMSTAT para tratar la agresividad en pacientes en tres enfermedades psiquiátricas - trastorno límite de la personalidad ("TLP"), trastorno de déficit de atención e hiperactividad ("TDAH") y trastorno del espectro autista ("TEA") y en enfermedad de Alzheimer ("EA") moderada y severa, respectivamente. En julio de 2020, la Sociedad informó de los datos finales de REIMAGINE con VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP, TDAH y TEA. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el control de la agresión en los datos agregados, así como para cada una de las tres cohortes de enfermedades de forma independiente. Además de la reducción de la agresividad, VAFIDEMSTAT también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, escala utilizada para evaluar de forma global la situación del paciente, tanto en los datos agregados como en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en las escalas específicas de la enfermedad, especialmente la escala BPDCL en los pacientes con TLP. Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

Con los datos anteriores Oryzon ha iniciado dos ensayos de Fase IIb en TLP ("**ensayo PORTICO**") y en esquizofrenia ("**ensayo EVOLUTION**") con VAFIDEMSTAT.

PORTICO es un estudio de Fase IIb multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP. El ensayo tiene dos objetivos primarios: la reducción de la agresividad/agitación y la mejora global de la enfermedad. El estudio debía incluir 188 pacientes, con 94 pacientes en cada brazo, y tenía preespecificado un análisis intermedio predefinido con la FDA para descartar la posible futilidad y ajustar, si era necesario, el tamaño de la muestra en caso de una variabilidad excesiva en torno a las variables de evaluación o

una tasa de placebo inesperadamente alta. El estudio está aprobado en España, Alemania, Bulgaria, Serbia y Estados Unidos e inició el reclutamiento en el primer semestre de 2021. En marzo de 2023 se realizó el análisis intermedio (AI) predefinido con los datos de los primeros 90 pacientes que habían concluido al menos dos tercios del ensayo. El resultado de este AI fue que PORTICO no era fútil y debía continuar tal cual sin aumentar el número de pacientes a reclutar. PORTICO reclutó el último paciente en julio de 2023.

El Comité de Monitorización de Datos (CMD) independiente que se ha reunido de forma regular durante el ensayo. Los datos presentados en el Congreso del *European College of Neuropsychopharmacology*, ECNP-2023 corresponden al análisis de los datos de seguridad ciegos agregados con fecha de corte 23 de agosto de 2023. En septiembre de 2023, PORTICO había aleatorizado a 210 participantes. Los resultados de seguridad presentados obtenidos de los 198 pacientes aleatorizados iniciales recomendaron continuar el ensayo sin modificaciones hasta reclutamiento completo. Los datos de seguridad actuales de PORTICO están alineados con los datos de ensayos anteriores de vafidemstat y siguen respaldando que vafidemstat es seguro y bien tolerado

En noviembre de 2023, la compañía anunció la última visita del último paciente en su ensayo de Fase IIb PORTICO en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) con lo que se finalizaba la fase de participación de pacientes en el estudio. La compañía está en estos momentos dedicando sus esfuerzos a la limpieza de datos, el cierre de la base de datos, y el análisis estadístico. Los resultados preliminares están previstos para el primer trimestre de 2024.

EVOLUTION es un nuevo ensayo clínico de Fase IIb doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de VAFIDEMSTAT sobre los síntomas negativos y la cognición en pacientes con esquizofrenia. Este proyecto está parcialmente financiado con fondos públicos del Ministerio de Ciencia e Innovación. El estudio planea reclutar a 100 pacientes, 50 en cada brazo, y tendrá un análisis intermedio para evaluar la futilidad y la potencia estadística. El estudio se llevará a cabo en España (Europa) y se encuentra en fase de reclutamiento.

Oryzon también está llevando a cabo una investigación innovadora con VAFIDEMSTAT en el ámbito de la medicina de precisión en enfermedades monogénicas del SNC.

Un equipo investigador de la Universidad Johns Hopkins de Maryland (EE.UU.) demostró en un estudio independiente que la inhibición farmacológica de LSD1 producía mejoras sistémicas importantes en ratones modelos del síndrome de Kabuki que reproducen de forma casi íntegra los síntomas de este síndrome en pacientes pediátricos. Con este racional la compañía está explorando el potencial de VAFIDEMSTAT en enfermos del síndrome de Kabuki. Este síndrome está causado por una mutación en un gen (MLL2), cuya ausencia produce múltiples defectos neurológicos, cardiológicos e inmunológicos. La Sociedad está diseñando un ensayo clínico con VAFIDEMSTAT en síndrome de Kabuki con los principales líderes de opinión y partes interesadas de la comunidad del síndrome de Kabuki. Este ensayo de Fase I/II en niños mayores de 12 años y adultos jóvenes, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que explorará la seguridad y la eficacia de VAFIDEMSTAT en la mejora de varias deficiencias descritas en estos pacientes.

Oryzon cuenta también con un tercer inhibidor de LSD1, el candidato preclínico de ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas públicamente, con datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme SCD por sus siglas en inglés). ORY-3001 ha demostrado en modelos preclínicos de ratón y primates que es capaz de incrementar de forma notable la expresión de la hemoglobina fetal. La administración de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos que se presentarán confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme

La hemoglobina fetal es capaz de compensar la patología producida por la mutación en la hemoglobina adulta e incrementos de los niveles de hemoglobina fetal se correlacionan directamente con un incremento de la esperanza de vida y un menor deterioro orgánico de los pacientes con SCD. Recientemente en un anuncio histórico para el campo de la anemia falciforme (ECF), las autoridades del Reino Unido han concedido la aprobación a Casgevy, la terapia CRISPR-Cas9 desarrollada por Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics basándose en el beneficio clínico de elevar los niveles de hemoglobina fetal, validando por tanto a nivel regulatorio, la aproximación de Oryzon con ORY-3001 en SCD.

La compañía tiene también en fase temprana de desarrollo otros programas contra diversas dianas epigenéticas. Este es el caso por ejemplo de ORY-4001, un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa 6 (HDAC-6), que ha sido recientemente nominado candidato clínico y que ha mostrado resultados preclínicos positivos en modelos de enfermedades neuromotoras como, por ejemplo, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

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

El tratamiento con ORY-4001 logró revertir los síntomas de progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). ORY-4001 era capaz de revertir de manera dosis-dependiente los fenotipos CMT1A. En particular, el tratamiento con ORY-4001 mejoraba la mielinización y restauraba la integridad de los axones en el nervio ciático, y mejoraba los potenciales de acción muscular compuestos y la conducción nerviosa en comparación con los animales no tratados. Es de destacar que los animales tratados con ORY-4001 mostraron una recuperación significativa del peso corporal, lo que sugiere una mejora fisiológica general. Las dosis utilizadas en este estudio con animales fueron seguras y por debajo de la dosis máxima tolerada, lo que permite considerar un posible aumento de la dosis en estudios adicionales para profundizar en el beneficio terapéutico. Estos datos se presentaron en Junio de 2023 en la Conferencia anual de la Sociedad de Neurología Periférica (PNS-2023) celebrada en Copenhague del 17 al 20 de junio de 2023.

Fruto del interés despertado por nuestro candidato clínico es la reciente concesión por parte de la Asociación Americana de esclerosis lateral amiotrófica (ELA o ALS por sus siglas en inglés). Esta asociación ha concedido a Oryzon una subvención de 498.690 dólares para apoyar el desarrollo preclínico de ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC6, en la esclerosis lateral amiotrófica. La ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurológica rara que afecta a las neuronas motoras que controlan el movimiento muscular voluntario. Los músculos voluntarios son los que elegimos mover para producir movimientos como masticar, caminar y hablar. La enfermedad es progresiva, lo que significa que los síntomas empeoran con el tiempo. Con el tiempo, los enfermos de ELA pierden la capacidad de iniciar y controlar los movimientos musculares, lo que a menudo conduce a la parálisis total y a la muerte entre dos y cinco años después del diagnóstico. La ELA no tiene cura y no existe ningún tratamiento eficaz para invertir su progresión. Según estudios de población realizados en EE.UU., cada año se diagnostica ELA a algo más de 5.600 personas. Se calcula que hasta 30.000 estadounidenses padecen la enfermedad en un momento dado. Alrededor del 90% de los casos de ELA se producen sin antecedentes familiares conocidos ni causa genética. El 10% restante, conocido como ELA familiar, se hereda a través de un gen mutado con una conexión conocida con la enfermedad. La inhibición o depleción de HDAC6 se ha descrito previamente como un tratamiento potencialmente eficaz para la ELA que proporciona protección en varios modelos de ratón o iPSCs humanas de ELA.

Es importante recalcar que el avance en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales constituye el eje fundamental de creación de valor de las compañías biotecnológicas como Oryzon, ya que reduce la incertidumbre tecnológica y clínica, incrementando de forma objetiva sus posibilidades de ser aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes humanos y ampliando por consiguiente el valor financiero de los diferentes programas en los que el fármaco se desarrolla. Estos avances objetivos facilitan la consecución posterior de recursos adicionales en condiciones favorables, aumentando la posibilidad de acuerdos de licencia con grandes compañías farmacéuticas en mejores condiciones, e incrementando incluso el atractivo de la Sociedad en futuras operaciones de consolidación.

Los fondos captados, por tanto, serán clave en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales y en la realización de los correspondientes ensayos clínicos dimensionados en los tamaños ya indicados en términos de pacientes reclutados. Dicho dimensionamiento óptimo se producirá al reclutar los pacientes necesarios para determinar los objetivos de los ensayos sin que el número de pacientes implicados deba restringirse por meros motivos económicos, y sin que estas consideraciones económicas supongan una limitación adicional a las limitaciones técnicas de reclutamiento de los ensayos en los hospitales, especialmente aquellos que tienen Key Opinion Leaders (KOLs) o para la incorporación de figuras clínicas de renombre internacional en las diferentes enfermedades que se analizan, que aseguran no solo la correcta interpretación de los hallazgos clínicos sino también la visibilidad de los ensayos en la comunidad internacional y para la contratación de las CROs (organizaciones auxiliares especializadas en la gestión de ensayos clínicos para terceros) empleando aquellas que ofrecen una solvencia técnica y una experiencia en las áreas de estudio, sin que de

nuevo las consideraciones económicas supongan un factor limitante o que impida escoger a los actores adecuados.

La prosecución en la ejecución de los ensayos clínicos en marcha y el inicio de los nuevos ensayos mencionados depende, en buena medida, de que la Sociedad realice la transacción proyectada, ya que en ese supuesto dispondría de recursos para la ejecución de los mismos, así como de mecanismos de remediación en caso de producirse retrasos respecto a la ejecución inicialmente prevista de los citados ensayos.

Así, en el entorno descrito y sobre la premisa de mantener la solidez de su balance como prioridad, la Operación permitirá a Oryzon avanzar en el desarrollo de su plan de negocio, reforzar su estructura de capital—mejorando potencialmente los costes de financiación ajena, dotando de recursos financieros flexibles y diversificando las fuentes de financiación de la Sociedad con recursos alternativos a la financiación bancaria—, e incrementar la competitividad de su balance desde un punto de vista comercial.

Por otro lado, las partes acordaron en el Acuerdo de Financiación que la Sociedad abonase al Inversor una comisión de estructuración de 2.700.000 euros, equivalente al 6% del compromiso total asumido por Nice & Green (que asciende a un importe de 45.000.000 euros). Asimismo, la Sociedad procedió a abonar, el 15 de diciembre de 2023, 1.800.000 euros adicionales como depósito temporal para asegurar el cumplimiento de ciertas obligaciones por parte de la Sociedad para el supuesto de que no fuera posible llevar a cabo la conversión de las obligaciones convertibles que se emitan en el marco de la Operación. El Inversor ha destinado el importe de la comisión de estructuración y el depósito antes descrito a la suscripción de obligaciones convertibles bajo el Acuerdo de Inversión.

La emisión de las Obligaciones Convertibles se llevará a cabo al amparo de la autorización conferida por la Junta General de accionistas en favor del Consejo de Administración de fecha 2 de septiembre de 2020, mediante la cual se delegó en el Consejo de Administración de la Sociedad, con arreglo al régimen general sobre emisión de obligaciones, al amparo de lo dispuesto en el artículo 319 del Reglamento del Registro Mercantil y aplicando por analogía lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones de la Sociedad, durante el plazo máximo de cinco (5) años a contar desde la fecha de adopción del citado acuerdo, por un importe agregado de hasta de cien millones de euros (100.000.000- €) o su equivalente en otra divisa y con la facultad para que el Consejo de Administración, al amparo de lo previsto en los artículos 308, 417 y 511 de la Ley de Sociedades de Capital, excluya, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente.

### **3. JUSTIFICACIÓN DE LA EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE EN LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

Al amparo de lo previsto en el artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, se requiere, a los efectos de excluir el derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles, que en el informe de los administradores se justifique detalladamente la propuesta.

La exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles requiere que así lo exija el interés de la Sociedad (art. 417.1 de la Ley de Sociedades de Capital). En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente que se propone resulta plenamente conforme con el interés de la Sociedad ya que (i) permite realizar una operación conveniente desde el punto de vista del interés social (dados los motivos ya señalados en el apartado anterior); (ii) el procedimiento resulta idóneo y necesario para alcanzar el fin buscado; y (iii) existe proporcionalidad entre el medio elegido y el objetivo que se pretende con la Operación.

A estos efectos, en el marco de la Operación, Oryzon tendrá la facultad, mediante la emisión de obligaciones convertibles y subsiguiente suscripción de las mismas por Nice & Green, de requerir al Inversor la aportación de fondos a la Sociedad de manera recurrente durante un periodo de 36 meses y hasta la cuantía que la Sociedad estime conveniente en cada momento (sin tener por tanto la obligación de alcanzar los 45.000.000 euros), en un corto espacio de tiempo y en función de las necesidades concretas de financiación; algo que no sería viable instrumentar mediante otras alternativas que supongan un reconocimiento del derecho de suscripción preferente de los accionistas, debido a los dilatados plazos que ello supondría, en especial, si se toma en consideración la volatilidad actual del mercado bursátil.

En este sentido, dadas las actuales circunstancias de los mercados, especialmente en el contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina, el aumento en los precios de las materias primas, la escalada de la inflación a nivel global y las repetidas y cada vez más insistentes señales de alarma sobre una posible recesión global, entre otros, el Consejo de Administración estima de gran interés para la Sociedad contar con la mayor flexibilidad posible a la hora de acceder a recursos de financiación alternativos con los que reforzar su posición financiera. Por ello, el Consejo considera que la Operación constituye el procedimiento idóneo para poder acceder a nuevos fondos y diversificar sus fuentes de financiación. Así, los beneficios que una operación de estas características ofrece a la Sociedad resultan fácilmente comprensibles: a través del Acuerdo de Financiación suscrito con el Inversor, la Sociedad obtiene acceso a una fuente de financiación de recursos propios flexible, de forma que puede acompañar sus disposiciones de efectivo a sus necesidades de financiación, y todo ello de manera accesible, con independencia de la coyuntura de los mercados de renta variable y demás situaciones en las que la captación de capital por medios tradicionales pueda resultar difícil y costosa como consecuencia, por ejemplo, de los tipos de interés fijos y variables asociados a las financiaciones bancarias (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón) o de los requerimientos de otorgamiento de garantías reales y/o personales que puedan suponer un perjuicio para la Sociedad.

Así, la operación permite asegurar la captación de nuevos recursos propios en un corto periodo de tiempo, reduciendo sustancialmente el tiempo de exposición a los riesgos asociados a la volatilidad del mercado en general. Asimismo, por sus circunstancias y por los términos y condiciones en que se estructura la operación, se obtendrán recursos de manera más eficiente que acudiendo a otras fórmulas, tales como una ampliación de capital o emisión de deuda o de obligaciones convertibles con derecho de



suscripción preferente, o incluso una colocación privada acelerada entre inversores cualificados (*accelerated book-building*), etc., que previsiblemente exigirían, en las presentes circunstancias de mercado, un descuento mayor sobre el precio de mercado, un mayor tiempo de ejecución o una mayor incertidumbre.

Por otro lado, el Consejo de Administración estima que la supresión del derecho de suscripción preferente permite un abaratamiento significativo del coste financiero y de los costes asociados a la operación en comparación con un aumento de capital, o con una emisión de obligaciones o de *warrants* con derecho de suscripción preferente (especialmente si se toman en consideración las comisiones de las entidades financieras participantes en ese tipo de operaciones), y tiene al mismo tiempo un menor efecto de distorsión en la negociación de las acciones de la Sociedad durante el período de emisión. En este sentido, cabe esperar que la Operación conlleve un mayor ahorro de costes en comparación con otras alternativas ya que (i) ésta dirigida a un único inversor identificado con carácter previo a su realización y, en consecuencia, los costes son inferiores a los de otras operaciones pues no son necesarios los pagos de nuevas o recurrentes comisiones de dirección, colocación o aseguramiento ni de otros gastos adicionales; (ii) las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables para la Sociedad, tal y como se expone en el apartado 6 siguiente; y (iii) las Obligaciones Convertibles no cuentan con garantías reales ni garantías personales de otras sociedades o de terceros.

En definitiva, con la Operación descrita en el apartado 2 anterior, la Sociedad obtiene la certeza de que se llevará a cabo la suscripción de las Obligaciones Convertibles y la inversión propuesta, para lo que se exige necesariamente, en aras de velar por la protección del interés de la Sociedad, la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles vinculados a los mismos, siendo este un requisito necesario (y conveniente desde el punto de vista económico y operativo) para lograr los objetivos perseguidos. Asimismo, la medida propuesta guarda la proporcionalidad necesaria con el fin que se persigue, en cuanto que la misma queda ampliamente compensada y justificada por el beneficio que supone para la Sociedad y para los propios accionistas la posibilidad de realizar una operación que es beneficiosa y adecuada para el interés social de Oryzon.

En vista de todo lo que antecede, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión a que se refiere este informe está justificada en el marco de la financiación descrita en el apartado anterior.

Por otro lado se hace constar que, de conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, dadas las condiciones y características de la emisión de las Obligaciones Convertibles, no resulta obligatoria la emisión del informe de experto independiente previsto en el apartado 2 del artículo 414 y en la letra b) del apartado 2 del artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, al no alcanzar el 20% por ciento del capital, tal y como se expone en el apartado 7 siguiente.

De conformidad con lo previsto en el artículo 511.3 de la Ley de Sociedades de Capital, el presente informe del Consejo de Administración será puesto a disposición de los



accionistas y comunicado a la primera Junta General de accionistas que se celebre tras la adopción del acuerdo de emisión.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES. BASES Y MODALIDADES DE LA CONVERSIÓN.

Las características principales de las Obligaciones Convertibles, incluyendo las bases y modalidades para su conversión, serán las siguientes:

- Importe nominal de la emisión:  
Cuatro millones de euros (4.000.000 €)
- Valor nominal unitario de las Obligaciones Convertibles:  
Cada Obligación Convertible tendrá un valor nominal de 10.000 euros.
- Número de Obligaciones Convertibles:  
Cuatrocientas (400) Obligaciones Convertibles
- Precio de suscripción de las Obligaciones Convertibles:  
Las Obligaciones Convertibles se emitirán a su valor nominal unitario, esto es, a un precio de 10.000 euros cada una (el "**Precio de Suscripción**").
- Fecha de Vencimiento Inicial:  
Las Obligaciones Convertibles vencerán a los cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de su suscripción (la "**Fecha de Vencimiento Inicial**"), extensible en determinadas circunstancias, hasta un máximo de 12 meses.
- Intereses:  
Las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún interés sobre su principal.
- Título:  
Las Obligaciones Convertibles estarán representados por títulos nominativos.
- Conversión de las Obligaciones Convertibles:  
En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), el tenedor de las Obligaciones Convertibles podrá convertir, sujeto a la ocurrencia de un Supuesto de Conversión (tal y como se define más adelante), una o varias Obligaciones Convertibles mediante la entrega a la Sociedad de una notificación de conversión. En cualquier caso, todas las Obligaciones Convertibles en circulación serán obligatoriamente convertidas en nuevas acciones de la Sociedad en la Fecha de Vencimiento.

A estos efectos, se entiende por “**Supuesto de Conversión**”:

- (i) el momento en el que al menos acciones por valor de 1.000.000 euros recibidas por el Inversor con motivo de la emisión de obligaciones convertibles, sean enajenadas;
- (ii) en el momento en que al menos 500.000 acciones sean enajenadas por el Inversor;
- (iii) si, durante un día hábil bursátil, el precio de las acciones con un descuento del 9,99% es superior al 94% del Precio de Disposición de las acciones (calculado en referencia a los días en los que se hayan venido acciones hasta esa fecha) en el que (a) el precio agregado del número de acciones nuevas a emitir tras el ejercicio de las Obligaciones Convertibles es igual o superior a 250.000 euros, y (b) el Precio de Emisión correspondiente es igual o superior al último precio de cierre de las acciones disponible en la correspondiente fecha de conversión con un descuento del 9,99%;
- (iv) el precio de las acciones alcanza el Precio Mínimo de Venta;

El “**Precio Mínimo de Venta**” es el precio mínimo al que el Inversor puede vender cada acción, y que será igual a 1,78 euros por acción o el importe que acuerden el Inversor y la Sociedad en cada momento.

- (v) dentro de los tres días hábiles bursátiles siguientes a la fecha en que el Inversor haya recibido una notificación de suspensión por parte de la Sociedad; o bien
- (vi) en el momento en que las acciones entregadas en concepto de depósito sean devueltas a la Sociedad.

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

El número de nuevas acciones que se emitirán al convertir cada Obligación Convertible se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = Vn / P$$

Dónde:

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

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

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

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

“**Precio de Emisión**” significa el mayor de los siguientes valores: (i) el noventa y cuatro por ciento (94%) del Precio de Disposición; o (ii) el último precio de cierre disponible con un descuento del 9,99%.

“**Precio Mínimo de Conversión**” significa 1,66 euros por acción.

- Amortización anticipada a opción de la Sociedad

En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), la Sociedad podrá amortizar total o parcialmente las Obligaciones Convertibles que aún no hayan sido convertidos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Precio de amortización} = \text{valor nominal} * 103\%$$

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 407 de la Ley de Sociedades de Capital, la emisión de las Obligaciones Convertibles se hará constar en escritura pública.

## 5. FÓRMULAS DE AJUSTE.

En la medida en que el precio de ejercicio las Obligaciones Convertibles, esto es, la relación de conversión, se referencia al precio de cotización de la acción de Oryzon (véase apartado anterior), no es preciso incluir fórmulas de ajuste de antidilución en dicha relación de conversión para el supuesto de que se produzcan alteraciones en el capital de la Sociedad, todo ello en la medida en que el precio de cotización de la acción de Oryzon, en base al cual se determina el precio de conversión, ya recogerá dicho efecto.

## 6. RAZONABILIDAD DE LAS CONDICIONES FINANCIERAS DE LA EMISIÓN Y LA IDONEIDAD DE LA RELACIÓN DE CONVERSIÓN Y SUS FÓRMULAS DE AJUSTE PARA EVITAR LA DILUCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN ECONÓMICA DE LOS ACCIONISTAS.

De conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, el informe de los administradores deberá justificar la razonabilidad de las condiciones financieras de la emisión y la idoneidad de la relación de conversión y sus fórmulas de ajuste para evitar la dilución de la participación económica de los accionistas.

En este sentido, el Consejo de Administración considera que las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables, si se compara con los estándares del mercado en la emisión de deuda convertible.

Por un lado, tal y como se ha indicado anteriormente, las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún tipo de interés, por lo que se trata de un instrumento que será convertido, durante el plazo de 48 meses, por su importe nominal, sin que se vayan devengando o capitalizando intereses durante la vida de las Obligaciones Convertibles.

Por otro lado, el Consejo de Administración considera que el Precio de Emisión de las nuevas acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles es razonable y representa un descuento inferior en comparación con la mayoría de los descuentos aplicados por otras compañías en operaciones de captación de capital llevadas a cabo en los mercados tanto nacional como internacionales.

En este sentido, de acuerdo con información pública, algunos de los porcentajes de descuento (sobre el precio de cotización al cierre del día anterior a la adopción del acuerdo o sobre alguna otra media de cotización) empleados para determinar el tipo mínimo de emisión previsto en operaciones de captación de capital realizadas por compañías cotizadas en el Mercado Continuo en España han sido los siguientes: 13,8% en la colocación de Solaria (julio 2018); 12,91% en la colocación de Grenergy (marzo 2021); 10,7% en la colocación de la propia Oryzon Genomics (junio 2020); 10,3% en la de Iberdrola (junio 2009); 9,1% en la colocación de eDreams ODIGEO (enero 2022); 7,16% en la de Atrys Health (junio 2022); 5,8% en la de Amadeus (abril de 2020); en la gran mayoría de estos casos, en entornos de volatilidad de mercado más bajos que en el actual.

Asimismo, se deja constancia de que el tipo de emisión acordado se presume como valor razonable de conformidad con lo establecido en el artículo 504.3 de la Ley de Sociedades de Capital. A estos efectos, dicho precepto establece que, salvo que los administradores justifiquen otra cosa, para lo cual será preciso aportar el oportuno informe de experto independiente, y, en cualquier caso, para operaciones que no superen el 20% del capital, se presumirá que el valor razonable es el valor de mercado, establecido por referencia a la cotización bursátil, siempre que no sea inferior en más de un 10% al precio de dicha cotización. En este sentido, tal y como se ha indicado, el Precio de Emisión de las acciones será al menos igual al 94% del último precio de cierre de cotización de las acciones de Oryzon disponible al momento del envío de la correspondiente notificación de conversión.

## **7. NÚMERO MÁXIMO DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES A EMITIR Y PRECIO MÍNIMO DE CONVERSIÓN.**

De conformidad con el artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán emitirse por una cifra inferior a su valor nominal. En este sentido, teniendo las Obligaciones Convertibles un valor nominal individual cada una de 10.000 euros, tal y como se detalla en el apartado 4 anterior del presente informe, el número de Obligaciones Convertibles a emitir será de cuatrocientas (400).

Asimismo, de conformidad con el citado artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán ser convertidas en acciones cuando el valor nominal de estas sea inferior al importe nominal de las acciones que se entreguen en la conversión. En este sentido, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un Precio de Emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el número máximo de acciones a emitir, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 4.000.000 euros y el Precio Mínimo

de Conversión, será 2.409.638, lo que representa un 4,11% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

En cualquier caso, tal y como se especifica en el apartado siguiente, el importe nominal máximo conjunto de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden por la conversión de las Obligaciones Convertibles objeto del presente informe y de la conversión de las restantes obligaciones convertibles que se emitan en relación con la Operación, como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no podrán, en ningún caso, ser superiores al 20% del capital social al momento de la autorización conferida por la Junta General de accionistas, esto es, no podrán ser superiores a 530.628,90 euros.

#### **8. AUMENTO DE CAPITAL EN EL IMPORTE NECESARIO PARA DAR COBERTURA A LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

La emisión de las Obligaciones Convertibles conlleva necesariamente, de conformidad con el artículo 414.1 de la Ley de Sociedades de Capital, la adopción del correspondiente acuerdo de aumento del capital social en el importe necesario para atender la conversión de éstas.

En este sentido, por aplicación analógica de lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de acordar el aumento de capital necesario para atender la conversión en acciones de las Obligaciones Convertibles, mediante la emisión de nuevas acciones (sin derecho de preferencia de los actuales accionistas de la Sociedad de conformidad con el artículo 304.2 de la Ley de Sociedades de Capital) y con previsión de suscripción incompleta está condicionada a que el total de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden en ejercicio de las facultades delegadas como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no superen el límite de la mitad del capital social al momento de la autorización de la Junta General de accionistas, conforme al artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

Asimismo, de conformidad con lo previsto en el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, se deja constancia de que el número máximo de acciones en que puedan convertirse las Obligaciones Convertibles, atendiendo a su relación de conversión mínima, no excederá del 20% del número de acciones integrantes del capital social. A estos efectos, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un precio de emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el importe nominal máximo del aumento de capital a llevar a cabo para la conversión de las Obligaciones Convertibles, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 4.000.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 120.481,90 euros y se llevará a cabo mediante la emisión de hasta 2.409.638 nuevas acciones, lo que representa un 4,11% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

El presente informe ha sido formulado y aprobado por el Consejo de Administración de la Sociedad, en Madrid, en su sesión de fecha 19 de diciembre de 2023.

\* \* \* \*



**INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DE ORYZON GENOMICS, S.A. EN RELACIÓN CON LA EMISIÓN DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES EN ACCIONES POR UN IMPORTE NOMINAL DE 2.000.000 EUROS, CON EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE, AL AMPARO DE LA DELEGACIÓN CONFERIDA POR LA JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS DE 2 DE SEPTIEMBRE DE 2020, BAJO EL PUNTO DECIMOSEGUNDO DEL ORDEN DEL DÍA.**

15 de febrero de 2024



## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETO DEL INFORME

El presente informe se formula por el Consejo de Administración de Oryzon Genomics, S.A. ("**Oryzon**" o la "**Sociedad**") en relación con la emisión de obligaciones convertibles en acciones de la propia Sociedad por un importe nominal de 2.000.000 euros (las "**Obligaciones Convertibles**"), con exclusión del derecho de suscripción preferente, todo ello al amparo de la delegación conferida al Consejo de Administración, bajo el punto decimosegundo del Orden del Día, por la Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad celebrada el 2 de septiembre de 2020.

En este sentido, de acuerdo con lo previsto en los artículos 286, 414.2, 417, 510 y 511 del texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio (la "**Ley de Sociedades de Capital**") y concordantes del Reglamento del Registro Mercantil, aprobado por el Real Decreto 1784/1996, de 19 de julio, el referido acuerdo de emisión requiere la formulación por el Consejo de Administración del presente informe justificativo.

## 2. INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN A LOS EFECTOS DEL ARTÍCULO 286 DE LA LEY DE SOCIEDADES DE CAPITAL.

La emisión de las Obligaciones Convertibles del que trae causa el presente informe se enmarca dentro del nuevo acuerdo de financiación (el "**Acuerdo de Financiación**") alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green SA (el "**Inversor**" o "**Nice & Green**"), por el cual este último se ha comprometido a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 45.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon (la "**Operación**").

Este nuevo Acuerdo de Financiación sustituye el acuerdo de inversión alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green el 4 de julio de 2022, por el cual esta última se comprometía a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 20.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon y el cual ha quedado sin efectos.

En virtud de este nuevo Acuerdo de Inversión y a diferencia del anterior, Nice & Green se ha comprometido a aportar capital a la Sociedad de forma regular durante un periodo de tiempo mayor (36 meses), a cuyos efectos—y siempre a solicitud de la Sociedad—Nice & Green suscribirá un tramo inicial de 4.000.000 euros y subsiguientes tramos adicionales hasta alcanzar los 45.000.000 euros (sujeto a las condiciones habituales y al progreso de los ensayos clínicos en curso y a la liquidez de la acción de Oryzon), todo ello de conformidad con lo dispuesto en el Acuerdo de Financiación, siendo el importe comprometido por el Inversor sustancialmente superior al comprometido en virtud del acuerdo de 2022. En todo caso, la Sociedad tendrá la facultad de terminar anticipadamente el Acuerdo de Financiación en cualquier momento, así como suspenderlo en caso de que fuera a llevar a cabo una operación de capital que lo requiriese.

Esta Operación permitirá obtener financiación con unas condiciones muy favorables (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón), en interés y beneficio de la Sociedad y el conjunto de sus accionistas, siendo el Acuerdo de Financiación el procedimiento más idóneo en el actual contexto macroeconómico para la obtención de financiación en la medida en que (i) la emisión de obligaciones convertibles permite diversificar las fuentes de financiación de la Sociedad, ya que el inversor Nice & Green conforma una fuente de financiación distinta a la bancaria y a los inversores en valores de renta fija; y (ii) los bonos convertibles contemplados en el Acuerdo de Financiación se presentan en términos económicos como un mecanismo diferido de emisión de acciones y de incremento del capital, que debe permitir a la Sociedad reforzar sus recursos propios y reducir su nivel endeudamiento.

Los fondos que se reciban de Nice & Green en el marco de la Operación permitirán a Oryzon captar recursos para, en el actual contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina—que están provocando, entre otros una crisis de suministros y desabastecimiento a nivel mundial, una escalada de la inflación, una amenaza de recesión global y, en general, la desestabilización de los mercados financieros—, fortalecer el balance de la Sociedad (mejorando su estructura de recursos propios) y facilitar el acceso a las oportunidades descritas por Oryzon en su plan de negocio.

En este sentido, el plan de negocio de la Sociedad para presente ejercicio 2023 y sucesivos, incluye el desarrollo clínico de varios ensayos que se resumen a continuación.

La Sociedad cuenta actualmente con un programa de inhibidores de LSD1 (Lysine Specific Demethylase-1) que está siendo desarrollado en los campos de la oncología y las enfermedades del sistema nervioso central.

En el campo de las enfermedades oncológicas, dicho programa se está desarrollando, de forma particular, en torno al fármaco denominado IADADEMSTAT, el cual está siendo desarrollado para el tratamiento de cánceres hematológicos, como la leucemia mieloide aguda ("**LMA**") y para tumores sólidos, como el cáncer de tipo neuroendocrino como por ejemplo el cáncer de pulmón de células pequeñas ("**CPCP**").

En leucemia, la Sociedad está desarrollando IADADEMSTAT para el tratamiento de la LMA. Oryzon finalizó en 2022 el ensayo clínico ALICE, un estudio de Fase II abierto, de un solo brazo que ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de IADADEMSTAT en combinación con azacitidina en pacientes con LMA ancianos o no aptos para quimioterapia intensiva recién diagnosticados. Los resultados se presentaron en diciembre de 2022 dentro de la 64ª Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en una presentación oral titulada "Iadademstat Combination with Azacitidine Is a Safe and Effective Treatment in First Line Acute Myeloid Leukemia. Final Results of the ALICE Trial", presentada por la Dra. Olga Salameo, del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona, España. Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81% (22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14 CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). La ORR histórica en la población de LMA anciana o no elegible tratada con azacitidina sola es del 28%. Las respuestas fueron profundas y duraderas: el 71% de los pacientes

CR/CRi alcanzó la independencia de transfusiones y el 82% de las muestras CR/CRi evaluadas presentaron enfermedad residual negativa (100% de 7 CRs y 50% de 4 CRis), así como rápidas (a los dos meses). La dosis recomendada para futuros estudios se ha definido como 90 µg/m<sup>2</sup>/d de iadademstat en combinación con el tratamiento estándar de azacitidina. A esta dosis, la unión a la diana LSD1 alcanzó sistemáticamente >90%, traduciéndose en una mayor calidad de las respuestas sin comprometer la seguridad, y la mediana de supervivencia fue de más de 1 año (con tasas de supervivencia del 50% y 42% después de 12 y 18 meses, respectivamente). Es de destacar que se observaron respuestas en pacientes con LMA con una amplia variedad de mutaciones, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de iadademstat en LMA. Todos los pacientes FLT3+ incluidos en ALICE (100%; 3 de 3) y una elevada proporción de pacientes TP53+ (75%; 6 de 8) respondieron. Los pacientes con subtipos de LMA monocítica (M4/M5) también mostraron altos niveles de respuesta (86%; 6 de 7). La calidad de los datos presentados hizo que fuera seleccionada por el Comité Científico como una de las 25 comunicaciones finalistas más relevantes en Leucemia en la presente edición del Congreso.

La Sociedad ha iniciado un nuevo ensayo clínico en LMA, el ensayo FRIDA. FRIDA es un estudio de Fase Ib/II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para investigar la eficacia y la seguridad de la combinación de IADADEMSTAT con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas anteriores de tratamiento de la LMA. Este estudio ya ha recibido la aprobación de la FDA y se halla en fase de reclutamiento habiéndose reclutado la primera cohorte de 6 pacientes y estando en vías de culminarse la segunda cohorte de 6 pacientes adicionales.

En febrero de 2021 la Agencia Norteamericana del Medicamento (la "FDA"), ha concedido a Oryzon la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA. La Agencia Europea del Medicamento ya había otorgado previamente la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA.

En junio de 2022, la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) ha otorgado la designación de medicamento huérfano a su inhibidor de LSD1 en fase clínica, IADADEMSTAT, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

En julio de 2022, la compañía firmó un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo (CRADA, por sus siglas en inglés) con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Según los términos del acuerdo, Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional del inhibidor de LSD1 de Oryzon en fase clínica, iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos. Como resultado de este acuerdo la compañía ha recibido expresiones de interés de varios Centros estadounidenses de élite para realizar ensayos clínicos promovidos directamente por investigadores norteamericanos que se encuentran en diversas fases de diseño, aprobación y lanzamiento.

El CPCP representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón (25.000 a 35.000 pacientes por año), por lo que constituye a día de hoy una necesidad médica grave no satisfecha, con una supervivencia media de solo 2 a 4 meses para los pacientes que no reciben un tratamiento activo y un 5% de tasa de supervivencia general a los 5 años. A pesar de las recientes aprobaciones en EE.UU. del uso de anticuerpos I-O (inhibidores de puntos de control inmunitarios) en primera línea (1L), los avances conseguidos en periodos libre de progresión de la enfermedad y supervivencia son muy modestos. La necesidad sobre la extensión de terapias más allá de la actual aprobación de I-O como 1L y 3L, subrayan la necesidad médica y las oportunidades para nuevos mecanismos de acción en una indicación muy huérfana de alternativas terapéuticas.

El potencial terapéutico de IADADEMSTAT en CPCP fue puesto de manifiesto por una publicación en *Science Signaling* (Auger et al., Feb.2019). Estos y otros motivos movieron a la Sociedad a llevar a cabo en 2019 y 2020 un estudio piloto de Fase IIa de búsqueda de dosis denominado CLEPSIDRA destinado a evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de IADADEMSTAT en combinación con platino-etopósido. En el ensayo, los pacientes recibían IADADEMSTAT más carboplatino/etopósido durante cuatro a seis ciclos, y posteriormente podían continuar en tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia. Si bien la combinación de IADADEMSTAT más carboplatino-etopósido produjo efectos adversos hematológicos, no se observaron toxicidades de otro tipo. El análisis sugirió que la hematotoxicidad fue provocada, principalmente, por el platino-etopósido, ya que ninguno de los seis pacientes que sólo fueron tratados con IADADEMSTAT durante al menos un ciclo desarrolló toxicidad hematológica. La combinación presentó resultados de eficacia clínica alentadores, con un 40% de pacientes con remisiones parciales (en cuatro de diez pacientes), más dos respuestas adicionales con estabilizaciones de la enfermedad. Una de las remisiones parciales fue una respuesta a largo plazo de más de un año. El paciente mostró inicialmente una reducción tumoral del 78,7% tras seis ciclos de tratamiento con la combinación; posteriormente recibió tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia y la reducción tumoral continuó, con una reducción tumoral del 90,3% al final del 16º ciclo.

Recientemente, una serie de estudios independientes realizados por un equipo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC EE.UU.) demostraba una elevada sinergia del uso de ORY-100 (IADADEMSTAT) con inhibidores de punto de control celular (ICIs o check point inhibitors) reforzando la hipótesis de que IADADEMSTAT puede tener un uso terapéutico en estos pacientes combinado con ICIs (Nguyen et al., 2022). Como resultado de estos resultados, el grupo investigador dirigido por el Dr. Charles Rudin, una de las eminencias en el campo, ha solicitado al NIH dentro del programa CRADA mencionado más arriba, la aprobación de un Ensayo aleatorizado de fase I de determinación de dosis y fase II de IADADEMSTAT combinado con el mantenimiento de la inhibición de puntos de control inmunitarios tras la quimioinmunoterapia inicial en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extendido. Este ensayo está promovido por el MSKCC de Nueva York.

Esta indicación de CPCP se ha convertido en una de las apuestas de la Sociedad en el desarrollo actual de IADADEMSTAT. Oryzon tiene la intención de iniciar un nuevo ensayo clínico en CPCP con IADADEMSTAT. Este estudio, denominado STELLAR, será un estudio de Fase Ib/II de dos brazos, abierto y aleatorizado, de IADADEMSTAT más un inhibidor de

puntos de control inmunitarios ("ICI"), en pacientes con CPCP metastásico en primera línea.

También en tumores neuroendocrinos, La Sociedad ha iniciado recientemente un estudio colaborativo de Fase II con iadademstat en pacientes con carcinomas neuroendocrinos (CNE) de alto grado en recaída/refractarios (pulmonares como el CPCP o extrapulmonares como el tumor de próstata u otras tumoraciones genitourinarias o gastrointestinales). Este ensayo se lleva a cabo en el marco de un acuerdo marco de investigación clínica colaborativa suscrito entre Oryzon y el Fox Chase Cancer Center (FCCC), en virtud del cual FCCC llevará a cabo diferentes ensayos clínicos colaborativos de iadademstat en combinación, y Oryzon aportará financiación, el fármaco y conocimientos técnicos. El estudio evaluará la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o CNE extrapulmonares de alto grado en recaída o refractarios. El estudio ha iniciado ya el reclutamiento.

La Sociedad está, además, activamente invirtiendo en el desarrollo clínico de un segundo fármaco experimental, VAFIDEMSTAT, para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso: psiquiátricas, neurodegenerativas y síndromes de neurodesarrollo.

La Sociedad ha llevado a cabo sendos ensayos clínicos en Fase IIa, REIMAGINE y REIMAGINE-AD, donde se evaluó el efecto de VAFIDEMSTAT para tratar la agresividad en pacientes en tres enfermedades psiquiátricas - trastorno límite de la personalidad ("TLP"), trastorno de déficit de atención e hiperactividad ("TDAH") y trastorno del espectro autista ("TEA") y en enfermedad de Alzheimer ("EA") moderada y severa, respectivamente. En julio de 2020, la Sociedad informó de los datos finales de REIMAGINE con VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP, TDAH y TEA. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el control de la agresión en los datos agregados, así como para cada una de las tres cohortes de enfermedades de forma independiente. Además de la reducción de la agresividad, VAFIDEMSTAT también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, escala utilizada para evaluar de forma global la situación del paciente, tanto en los datos agregados como en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en las escalas específicas de la enfermedad, especialmente la escala BPDCL en los pacientes con TLP. Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

Con los datos anteriores Oryzon inició dos ensayos de Fase IIb en TLP ("**ensayo PORTICO**") y en esquizofrenia ("**ensayo EVOLUTION**") con VAFIDEMSTAT.

PORTICO fue un estudio de Fase IIb multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP. El ensayo tenía dos objetivos primarios: la reducción de la agresividad/agitación y la mejora global de la enfermedad. El 5 de enero de 2024, la Sociedad hizo público los resultados (*topline results*) de este ensayo del que se desprendía que todos los criterios de valoración de eficacia favorecieron sistemáticamente a VAFIDEMSTAT frente a placebo. El Global Statistical Test (valores p

del GST) confirmó una tendencia positiva consistente en todos los criterios de valoración de eficacia. Los criterios de valoración primarios, la mejoría en Borderline Personality Disorder Checklist (BPDCL) y en la agitación/agresividad según Clinical Global Impression – Severity Agitation/Aggression (CGI-S A/A), no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, se alcanzó significación estadística nominal en el criterio de valoración secundario mejora en la medida global de la gravedad de la enfermedad TLP medida por la escala Borderline Evaluation of Severity (BEST), en las semanas 8-12 ( $p = 0,042$ ) y también se alcanzó significación estadística nominal en el criterio de valoración secundario mejora en la agitación y agresividad medida por la escala State-Trait Anger Expression Inventory 2 (STAXI-2) Trait Anger, en las semanas 8-12 ( $p = 0,026$ ). VAFIDEMSTAT fue seguro y bien tolerado, en consonancia con el perfil de seguridad mostrado hasta la fecha. En base a los resultados de eficacia y seguridad obtenidos, Oryzon tiene la intención de solicitar a la FDA una reunión de final de Fase II para discutir un estudio de Fase III registracional para el tratamiento del TLP.

EVOLUTION es un nuevo ensayo clínico de Fase IIb doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de VAFIDEMSTAT sobre los síntomas negativos y la cognición en pacientes con esquizofrenia. Este proyecto está parcialmente financiado con fondos públicos del Ministerio de Ciencia e Innovación. El estudio planea reclutar a 100 pacientes, 50 en cada brazo, y tendrá un análisis intermedio para evaluar la futilidad y la potencia estadística. El estudio se llevará a cabo en España (Europa) y se encuentra en fase de reclutamiento.

Oryzon también está llevando a cabo una investigación innovadora con VAFIDEMSTAT en el ámbito de la medicina de precisión en enfermedades monogénicas del SNC.

Un equipo investigador de la Universidad Johns Hopkins de Maryland (EE.UU.) demostró en un estudio independiente que la inhibición farmacológica de LSD1 producía mejoras sistémicas importantes en ratones modelos del síndrome de Kabuki que reproducen de forma casi íntegra los síntomas de este síndrome en pacientes pediátricos. Con este racional la compañía está explorando el potencial de VAFIDEMSTAT en enfermos del síndrome de Kabuki. Este síndrome está causado por una mutación en un gen (MLL2), cuya ausencia produce múltiples defectos neurológicos, cardiológicos e inmunológicos. La Sociedad está diseñando un ensayo clínico con VAFIDEMSTAT en síndrome de Kabuki con los principales líderes de opinión y partes interesadas de la comunidad del síndrome de Kabuki. Este ensayo de Fase I/II en niños mayores de 12 años y adultos jóvenes, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que explorará la seguridad y la eficacia de VAFIDEMSTAT en la mejora de varias deficiencias descritas en estos pacientes.

Oryzon cuenta también con un tercer inhibidor de LSD1, el candidato preclínico de ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas públicamente, con datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme SCD por sus siglas en inglés). ORY-3001 ha demostrado en modelos preclínicos de ratón y primates que es capaz de incrementar de forma notable la expresión de la hemoglobina fetal. La administración de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos



que se presentarán confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme

La hemoglobina fetal es capaz de compensar la patología producida por la mutación en la hemoglobina adulta e incrementos de los niveles de hemoglobina fetal se correlacionan directamente con un incremento de la esperanza de vida y un menor deterioro orgánico de los pacientes con SCD. Recientemente en un anuncio histórico para el campo de la anemia falciforme (ECF), las autoridades del Reino Unido han concedido la aprobación a Casgevy, la terapia CRISPR-Cas9 desarrollada por Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics basándose en el beneficio clínico de elevar los niveles de hemoglobina fetal, validando por tanto a nivel regulatorio, la aproximación de Oryzon con ORY-3001 en SCD.

La compañía tiene también en fase temprana de desarrollo otros programas contra diversas dianas epigenéticas. Este es el caso por ejemplo de ORY-4001, un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa 6 (HDAC-6), que ha sido recientemente nominado candidato clínico y que ha mostrado resultados preclínicos positivos en modelos de enfermedades neuromotoras como, por ejemplo, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

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

El tratamiento con ORY-4001 logró revertir los síntomas de progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). ORY-4001 era capaz de revertir de manera dosis-dependiente los fenotipos CMT1A. En particular, el tratamiento con ORY-4001 mejoraba la mielinización y restauraba la integridad de los axones en el nervio ciático, y mejoraba los potenciales de acción muscular compuestos y la conducción nerviosa en comparación con los animales no tratados. Es de destacar que los animales tratados con ORY-4001 mostraron una recuperación significativa del peso corporal, lo que sugiere una mejora fisiológica general. Las dosis utilizadas en este estudio con animales fueron seguras y por debajo de la dosis máxima tolerada, lo que permite considerar un posible aumento de la dosis en estudios adicionales para profundizar en el beneficio terapéutico. Estos datos se presentaron en Junio de 2023 en la Conferencia anual de la Sociedad de Neurología Periférica (PNS-2023) celebrada en Copenhague del 17 al 20 de junio de 2023.

Fruto del interés despertado por nuestro candidato clínico es la reciente concesión por parte de la Asociación Americana de esclerosis lateral amiotrófica (ELA o ALS por sus siglas en inglés). Esta asociación ha concedido a Oryzon una subvención de 498.690 dólares para apoyar el desarrollo preclínico de ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC6, en la esclerosis lateral amiotrófica. La ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurológica rara que afecta a las neuronas motoras que controlan el movimiento muscular voluntario. Los músculos voluntarios son los que elegimos mover para producir movimientos como masticar,



caminar y hablar. La enfermedad es progresiva, lo que significa que los síntomas empeoran con el tiempo. Con el tiempo, los enfermos de ELA pierden la capacidad de iniciar y controlar los movimientos musculares, lo que a menudo conduce a la parálisis total y a la muerte entre dos y cinco años después del diagnóstico. La ELA no tiene cura y no existe ningún tratamiento eficaz para invertir su progresión. Según estudios de población realizados en EE.UU., cada año se diagnostica ELA a algo más de 5.600 personas. Se calcula que hasta 30.000 estadounidenses padecen la enfermedad en un momento dado. Alrededor del 90% de los casos de ELA se producen sin antecedentes familiares conocidos ni causa genética. El 10% restante, conocido como ELA familiar, se hereda a través de un gen mutado con una conexión conocida con la enfermedad. La inhibición o depleción de HDAC6 se ha descrito previamente como un tratamiento potencialmente eficaz para la ELA que proporciona protección en varios modelos de ratón o iPSCs humanas de ELA.

Es importante recalcar que el avance en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales constituye el eje fundamental de creación de valor de las compañías biotecnológicas como Oryzon, ya que reduce la incertidumbre tecnológica y clínica, incrementando de forma objetiva sus posibilidades de ser aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes humanos y ampliando por consiguiente el valor financiero de los diferentes programas en los que el fármaco se desarrolla. Estos avances objetivos facilitan la consecución posterior de recursos adicionales en condiciones favorables, aumentando la posibilidad de acuerdos de licencia con grandes compañías farmacéuticas en mejores condiciones, e incrementando incluso el atractivo de la Sociedad en futuras operaciones de consolidación.

Los fondos captados, por tanto, serán clave en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales y en la realización de los correspondientes ensayos clínicos dimensionados en los tamaños ya indicados en términos de pacientes reclutados. Dicho dimensionamiento óptimo se producirá al reclutar los pacientes necesarios para determinar los objetivos de los ensayos sin que el número de pacientes implicados deba restringirse por meros motivos económicos, y sin que estas consideraciones económicas supongan una limitación adicional a las limitaciones técnicas de reclutamiento de los ensayos en los hospitales, especialmente aquellos que tienen Key Opinion Leaders (KOLs) o para la incorporación de figuras clínicas de renombre internacional en las diferentes enfermedades que se analizan, que aseguran no solo la correcta interpretación de los hallazgos clínicos sino también la visibilidad de los ensayos en la comunidad internacional y para la contratación de las CROs (organizaciones auxiliares especializadas en la gestión de ensayos clínicos para terceros) empleando aquellas que ofrecen una solvencia técnica y una experiencia en las áreas de estudio, sin que de nuevo las consideraciones económicas supongan un factor limitante o que impida escoger a los actores adecuados.

La prosecución en la ejecución de los ensayos clínicos en marcha y el inicio de los nuevos ensayos mencionados depende, en buena medida, de que la Sociedad realice la transacción proyectada, ya que en ese supuesto dispondría de recursos para la ejecución de los mismos, así como de mecanismos de remediación en caso de producirse retrasos respecto a la ejecución inicialmente prevista de los citados ensayos.

Así, en el entorno descrito y sobre la premisa de mantener la solidez de su balance como prioridad, la Operación permitirá a Oryzon avanzar en el desarrollo de su plan de negocio, reforzar su estructura de capital—mejorando potencialmente los costes de financiación ajena, dotando de recursos financieros flexibles y diversificando las fuentes de financiación de la Sociedad con recursos alternativos a la financiación bancaria—, e incrementar la competitividad de su balance desde un punto de vista comercial.

Por otro lado, las partes acordaron en el Acuerdo de Financiación que la Sociedad abonase al Inversor una comisión de estructuración de 2.700.000 euros, equivalente al 6% del compromiso total asumido por Nice & Green (que asciende a un importe de 45.000.000 euros). Asimismo, la Sociedad procedió a abonar, el 15 de diciembre de 2023, 1.800.000 euros adicionales como depósito temporal para asegurar el cumplimiento de ciertas obligaciones por parte de la Sociedad para el supuesto de que no fuera posible llevar a cabo la conversión de las obligaciones convertibles que se emitan en el marco de la Operación. El Inversor ha destinado el importe de la comisión de estructuración y el depósito antes descrito a la suscripción de obligaciones convertibles bajo el Acuerdo de Inversión.

La emisión de las Obligaciones Convertibles se llevará a cabo al amparo de la autorización conferida por la Junta General de accionistas en favor del Consejo de Administración de fecha 2 de septiembre de 2020, mediante la cual se delegó en el Consejo de Administración de la Sociedad, con arreglo al régimen general sobre emisión de obligaciones, al amparo de lo dispuesto en el artículo 319 del Reglamento del Registro Mercantil y aplicando por analogía lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones de la Sociedad, durante el plazo máximo de cinco (5) años a contar desde la fecha de adopción del citado acuerdo, por un importe agregado de hasta de cien millones de euros (100.000.000- €) o su equivalente en otra divisa y con la facultad para que el Consejo de Administración, al amparo de lo previsto en los artículos 308, 417 y 511 de la Ley de Sociedades de Capital, excluya, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente.

### **3. JUSTIFICACIÓN DE LA EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE EN LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

Al amparo de lo previsto en el artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, se requiere, a los efectos de excluir el derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles, que en el informe de los administradores se justifique detalladamente la propuesta.

La exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles requiere que así lo exija el interés de la Sociedad (art. 417.1 de la Ley de Sociedades de Capital). En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente que se propone resulta plenamente conforme con el interés de la Sociedad ya que (i) permite realizar una operación conveniente desde el punto de vista del interés social (dados los motivos ya señalados en el apartado anterior); (ii) el procedimiento resulta idóneo y necesario para

alcanzar el fin buscado; y (iii) existe proporcionalidad entre el medio elegido y el objetivo que se pretende con la Operación.

A estos efectos, en el marco de la Operación, Oryzon tendrá la facultad, mediante la emisión de obligaciones convertibles y subsiguiente suscripción de las mismas por Nice & Green, de requerir al Inversor la aportación de fondos a la Sociedad de manera recurrente durante un periodo de 36 meses y hasta la cuantía que la Sociedad estime conveniente en cada momento (sin tener por tanto la obligación de alcanzar los 45.000.000 euros), en un corto espacio de tiempo y en función de las necesidades concretas de financiación; algo que no sería viable instrumentar mediante otras alternativas que supongan un reconocimiento del derecho de suscripción preferente de los accionistas, debido a los dilatados plazos que ello supondría, en especial, si se toma en consideración la volatilidad actual del mercado bursátil.

En este sentido, dadas las actuales circunstancias de los mercados, especialmente en el contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina, el aumento en los precios de las materias primas, la escalada de la inflación a nivel global y las repetidas y cada vez más insistentes señales de alarma sobre una posible recesión global, entre otros, el Consejo de Administración estima de gran interés para la Sociedad contar con la mayor flexibilidad posible a la hora de acceder a recursos de financiación alternativos con los que reforzar su posición financiera. Por ello, el Consejo considera que la Operación constituye el procedimiento idóneo para poder acceder a nuevos fondos y diversificar sus fuentes de financiación. Así, los beneficios que una operación de estas características ofrece a la Sociedad resultan fácilmente comprensibles: a través del Acuerdo de Financiación suscrito con el Inversor, la Sociedad obtiene acceso a una fuente de financiación de recursos propios flexible, de forma que puede acompañar sus disposiciones de efectivo a sus necesidades de financiación, y todo ello de manera accesible, con independencia de la coyuntura de los mercados de renta variable y demás situaciones en las que la captación de capital por medios tradicionales pueda resultar difícil y costosa como consecuencia, por ejemplo, de los tipos de interés fijos y variables asociados a las financiaciones bancarias (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón) o de los requerimientos de otorgamiento de garantías reales y/o personales que puedan suponer un perjuicio para la Sociedad.

Así, la operación permite asegurar la captación de nuevos recursos propios en un corto periodo de tiempo, reduciendo sustancialmente el tiempo de exposición a los riesgos asociados a la volatilidad del mercado en general. Asimismo, por sus circunstancias y por los términos y condiciones en que se estructura la operación, se obtendrán recursos de manera más eficiente que acudiendo a otras fórmulas, tales como una ampliación de capital o emisión de deuda o de obligaciones convertibles con derecho de suscripción preferente, o incluso una colocación privada acelerada entre inversores cualificados (*accelerated book-building*), etc., que previsiblemente exigirían, en las presentes circunstancias de mercado, un descuento mayor sobre el precio de mercado, un mayor tiempo de ejecución o una mayor incertidumbre.

Por otro lado, el Consejo de Administración estima que la supresión del derecho de suscripción preferente permite un abaratamiento significativo del coste financiero y de

los costes asociados a la operación en comparación con un aumento de capital, o con una emisión de obligaciones o de *warrants* con derecho de suscripción preferente (especialmente si se toman en consideración las comisiones de las entidades financieras participantes en ese tipo de operaciones), y tiene al mismo tiempo un menor efecto de distorsión en la negociación de las acciones de la Sociedad durante el período de emisión. En este sentido, cabe esperar que la Operación conlleve un mayor ahorro de costes en comparación con otras alternativas ya que (i) ésta dirigida a un único inversor identificado con carácter previo a su realización y, en consecuencia, los costes son inferiores a los de otras operaciones pues no son necesarios los pagos de nuevas o recurrentes comisiones de dirección, colocación o aseguramiento ni de otros gastos adicionales; (ii) las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables para la Sociedad, tal y como se expone en el apartado 6 siguiente; y (iii) las Obligaciones Convertibles no cuentan con garantías reales ni garantías personales de otras sociedades o de terceros.

En definitiva, con la Operación descrita en el apartado 2 anterior, la Sociedad obtiene la certeza de que se llevará a cabo la suscripción de las Obligaciones Convertibles y la inversión propuesta, para lo que se exige necesariamente, en aras de velar por la protección del interés de la Sociedad, la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles vinculados a los mismos, siendo este un requisito necesario (y conveniente desde el punto de vista económico y operativo) para lograr los objetivos perseguidos. Asimismo, la medida propuesta guarda la proporcionalidad necesaria con el fin que se persigue, en cuanto que la misma queda ampliamente compensada y justificada por el beneficio que supone para la Sociedad y para los propios accionistas la posibilidad de realizar una operación que es beneficiosa y adecuada para el interés social de Oryzon.

En vista de todo lo que antecede, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión a que se refiere este informe está justificada en el marco de la financiación descrita en el apartado anterior.

Por otro lado se hace constar que, de conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, dadas las condiciones y características de la emisión de las Obligaciones Convertibles, no resulta obligatoria la emisión del informe de experto independiente previsto en el apartado 2 del artículo 414 y en la letra b) del apartado 2 del artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, al no alcanzar el 20% por ciento del capital, tal y como se expone en el apartado 7 siguiente.

De conformidad con lo previsto en el artículo 511.3 de la Ley de Sociedades de Capital, el presente informe del Consejo de Administración será puesto a disposición de los accionistas y comunicado a la primera Junta General de accionistas que se celebre tras la adopción del acuerdo de emisión.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES. BASES Y MODALIDADES DE LA CONVERSIÓN.

Las características principales de las Obligaciones Convertibles, incluyendo las bases y modalidades para su conversión, serán las siguientes:

- Importe nominal de la emisión:  
Dos millones de euros (2.000.000 €)
- Valor nominal unitario de las Obligaciones Convertibles:  
Cada Obligación Convertible tendrá un valor nominal de 10.000 euros.
- Número de Obligaciones Convertibles:  
Doscientas (200) Obligaciones Convertibles
- Precio de suscripción de las Obligaciones Convertibles:  
Las Obligaciones Convertibles se emitirán a su valor nominal unitario, esto es, a un precio de 10.000 euros cada una (el "**Precio de Suscripción**").
- Fecha de Vencimiento Inicial:  
Las Obligaciones Convertibles vencerán a los cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de su suscripción (la "**Fecha de Vencimiento Inicial**"), extensible en determinadas circunstancias, hasta un máximo de 12 meses.
- Intereses:  
Las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún interés sobre su principal.
- Título:  
Las Obligaciones Convertibles estarán representados por títulos nominativos.
- Conversión de las Obligaciones Convertibles:  
En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), el tenedor de las Obligaciones Convertibles podrá convertir, sujeto a la ocurrencia de un Supuesto de Conversión (tal y como se define más adelante), una o varias Obligaciones Convertibles mediante la entrega a la Sociedad de una notificación de conversión. En cualquier caso, todas las Obligaciones Convertibles en circulación serán obligatoriamente convertidas en nuevas acciones de la Sociedad en la Fecha de Vencimiento.

A estos efectos, se entiende por "**Supuesto de Conversión**":

- (i) el momento en el que al menos acciones por valor de 1.000.000 euros recibidas por el Inversor con motivo de la emisión de obligaciones convertibles, sean enajenadas;
- (ii) en el momento en que al menos 500.000 acciones sean enajenadas por el Inversor;
- (iii) si, durante un día hábil bursátil, el precio de las acciones con un descuento del 9,99% es superior al 94% del Precio de Disposición de las acciones (calculado en referencia a los días en los que se hayan venido acciones hasta esa fecha) en el que (a) el precio agregado del número de acciones nuevas a emitir tras el ejercicio de las Obligaciones Convertibles es igual o superior a 250.000 euros, y (b) el Precio de Emisión correspondiente es igual o superior al último precio de cierre de las acciones disponible en la correspondiente fecha de conversión con un descuento del 9,99%;
- (iv) el precio de las acciones alcanza el Precio Mínimo de Venta;  
  
El "**Precio Mínimo de Venta**" es el precio mínimo al que el Inversor puede vender cada acción, y que será igual a 1,78 euros por acción o el importe que acuerden el Inversor y la Sociedad en cada momento.
- (v) dentro de los tres días hábiles bursátiles siguientes a la fecha en que el Inversor haya recibido una notificación de suspensión por parte de la Sociedad; o bien
- (vi) en el momento en que las acciones entregadas en concepto de depósito sean devueltas a la Sociedad.

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

El número de nuevas acciones que se emitirán al convertir cada Obligación Convertible se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = Vn / P$$

Dónde:

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

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

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

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

“**Precio de Emisión**” significa el mayor de los siguientes valores: (i) el noventa y cuatro por ciento (94%) del Precio de Disposición; o (ii) el último precio de cierre disponible con un descuento del 9,99%.

“**Precio Mínimo de Conversión**” significa 1,66 euros por acción.

- Amortización anticipada a opción de la Sociedad

En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), la Sociedad podrá amortizar total o parcialmente las Obligaciones Convertibles que aún no hayan sido convertidos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Precio de amortización} = \text{valor nominal} * 103\%$$

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 407 de la Ley de Sociedades de Capital, la emisión de las Obligaciones Convertibles se hará constar en escritura pública.

## 5. FÓRMULAS DE AJUSTE.

En la medida en que el precio de ejercicio las Obligaciones Convertibles, esto es, la relación de conversión, se referencia al precio de cotización de la acción de Oryzon (véase apartado anterior), no es preciso incluir fórmulas de ajuste de antidilución en dicha relación de conversión para el supuesto de que se produzcan alteraciones en el capital de la Sociedad, todo ello en la medida en que el precio de cotización de la acción de Oryzon, en base al cual se determina el precio de conversión, ya recogerá dicho efecto.

## 6. RAZONABILIDAD DE LAS CONDICIONES FINANCIERAS DE LA EMISIÓN Y LA IDONEIDAD DE LA RELACIÓN DE CONVERSIÓN Y SUS FÓRMULAS DE AJUSTE PARA EVITAR LA DILUCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN ECONÓMICA DE LOS ACCIONISTAS.

De conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, el informe de los administradores deberá justificar la razonabilidad de las condiciones financieras de la emisión y la idoneidad de la relación de conversión y sus fórmulas de ajuste para evitar la dilución de la participación económica de los accionistas.

En este sentido, el Consejo de Administración considera que las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables, si se compara con los estándares del mercado en la emisión de deuda convertible.

Por un lado, tal y como se ha indicado anteriormente, las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún tipo de interés, por lo que se trata de un instrumento que será convertido, durante el plazo de 48 meses, por su importe nominal, sin que se vayan devengando o capitalizando intereses durante la vida de las Obligaciones Convertibles.



Por otro lado, el Consejo de Administración considera que el Precio de Emisión de las nuevas acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles es razonable y representa un descuento inferior en comparación con la mayoría de los descuentos aplicados por otras compañías en operaciones de captación de capital llevadas a cabo en los mercados tanto nacional como internacionales.

En este sentido, de acuerdo con información pública, algunos de los porcentajes de descuento (sobre el precio de cotización al cierre del día anterior a la adopción del acuerdo o sobre alguna otra media de cotización) empleados para determinar el tipo mínimo de emisión previsto en operaciones de captación de capital realizadas por compañías cotizadas en el Mercado Continuo en España han sido los siguientes: 13,8% en la colocación de Solaria (julio 2018); 12,91% en la colocación de Grenergy (marzo 2021); 10,7% en la colocación de la propia Oryzon Genomics (junio 2020); 10,3% en la de Iberdrola (junio 2009); 9,1% en la colocación de eDreams ODIGEO (enero 2022); 7,16% en la de Atrys Health (junio 2022); 5,8% en la de Amadeus (abril de 2020); en la gran mayoría de estos casos, en entornos de volatilidad de mercado más bajos que en el actual.

Asimismo, se deja constancia de que el tipo de emisión acordado se presume como valor razonable de conformidad con lo establecido en el artículo 504.3 de la Ley de Sociedades de Capital. A estos efectos, dicho precepto establece que, salvo que los administradores justifiquen otra cosa, para lo cual será preciso aportar el oportuno informe de experto independiente, y, en cualquier caso, para operaciones que no superen el 20% del capital, se presumirá que el valor razonable es el valor de mercado, establecido por referencia a la cotización bursátil, siempre que no sea inferior en más de un 10% al precio de dicha cotización. En este sentido, tal y como se ha indicado, el Precio de Emisión de las acciones será al menos igual al 94% del último precio de cierre de cotización de las acciones de Oryzon disponible al momento del envío de la correspondiente notificación de conversión.

## **7. NÚMERO MÁXIMO DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES A EMITIR Y PRECIO MÍNIMO DE CONVERSIÓN.**

De conformidad con el artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán emitirse por una cifra inferior a su valor nominal. En este sentido, teniendo las Obligaciones Convertibles un valor nominal individual cada una de 10.000 euros, tal y como se detalla en el apartado 4 anterior del presente informe, el número de Obligaciones Convertibles a emitir será de doscientas (200).

Asimismo, de conformidad con el citado artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán ser convertidas en acciones cuando el valor nominal de estas sea inferior al importe nominal de las acciones que se entreguen en la conversión. En este sentido, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un Precio de Emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el número máximo de acciones a emitir, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 2.000.000 euros y el Precio Mínimo

de Conversión, será 1.204.819, lo que representa un 1,94% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

En cualquier caso, tal y como se especifica en el apartado siguiente, el importe nominal máximo conjunto de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden por la conversión de las Obligaciones Convertibles objeto del presente informe y de la conversión de las restantes obligaciones convertibles que se emitan en relación con la Operación, como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no podrán, en ningún caso, ser superiores al 20% del capital social al momento de la autorización conferida por la Junta General de accionistas, esto es, no podrán ser superiores a 530.628,90 euros.

#### **8. AUMENTO DE CAPITAL EN EL IMPORTE NECESARIO PARA DAR COBERTURA A LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

La emisión de las Obligaciones Convertibles conlleva necesariamente, de conformidad con el artículo 414.1 de la Ley de Sociedades de Capital, la adopción del correspondiente acuerdo de aumento del capital social en el importe necesario para atender la conversión de éstas.

En este sentido, por aplicación analógica de lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de acordar el aumento de capital necesario para atender la conversión en acciones de las Obligaciones Convertibles, mediante la emisión de nuevas acciones (sin derecho de preferencia de los actuales accionistas de la Sociedad de conformidad con el artículo 304.2 de la Ley de Sociedades de Capital) y con previsión de suscripción incompleta está condicionada a que el total de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden en ejercicio de las facultades delegadas como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no superen el límite de la mitad del capital social al momento de la autorización de la Junta General de accionistas, conforme al artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

Asimismo, de conformidad con lo previsto en el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, se deja constancia de que el número máximo de acciones en que puedan convertirse las Obligaciones Convertibles, atendiendo a su relación de conversión mínima, no excederá del 20% del número de acciones integrantes del capital social. A estos efectos, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un precio de emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el importe nominal máximo del aumento de capital a llevar a cabo para la conversión de las Obligaciones Convertibles, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 2.000.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 60.240,95 euros y se llevará a cabo mediante la emisión de hasta 1.204.819 nuevas acciones, lo que representa un 1,94% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

El presente informe ha sido formulado y aprobado por el Consejo de Administración de la Sociedad, en Madrid, en su sesión de fecha 15 de febrero de 2024.

\* \* \* \*



**INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN DE ORYZON GENOMICS, S.A. EN RELACIÓN CON LA EMISIÓN DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES EN ACCIONES POR UN IMPORTE NOMINAL DE 2.000.000 EUROS, CON EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE, AL AMPARO DE LA DELEGACIÓN CONFERIDA POR LA JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS DE 2 DE SEPTIEMBRE DE 2020, BAJO EL PUNTO DECIMOSEGUNDO DEL ORDEN DEL DÍA.**

3 de mayo de 2024

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETO DEL INFORME

El presente informe se formula por el Consejo de Administración de Oryzon Genomics, S.A. ("**Oryzon**" o la "**Sociedad**") en relación con la emisión de obligaciones convertibles en acciones de la propia Sociedad por un importe nominal de 2.000.000 euros (las "**Obligaciones Convertibles**"), con exclusión del derecho de suscripción preferente, todo ello al amparo de la delegación conferida al Consejo de Administración, bajo el punto decimosegundo del Orden del Día, por la Junta General Ordinaria de accionistas de la Sociedad celebrada el 2 de septiembre de 2020.

En este sentido, de acuerdo con lo previsto en los artículos 286, 414.2, 417, 510 y 511 del texto refundido de la Ley de Sociedades de Capital, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2010, de 2 de julio (la "**Ley de Sociedades de Capital**") y concordantes del Reglamento del Registro Mercantil, aprobado por el Real Decreto 1784/1996, de 19 de julio, el referido acuerdo de emisión requiere la formulación por el Consejo de Administración del presente informe justificativo.

## 2. INFORME DEL CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN A LOS EFECTOS DEL ARTÍCULO 286 DE LA LEY DE SOCIEDADES DE CAPITAL.

La emisión de las Obligaciones Convertibles del que trae causa el presente informe se enmarca dentro del nuevo acuerdo de financiación (el "**Acuerdo de Financiación**") alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green SA (el "**Inversor**" o "**Nice & Green**"), por el cual este último se ha comprometido a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 45.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon (la "**Operación**").

Este nuevo Acuerdo de Financiación sustituye el acuerdo de inversión alcanzado entre la Sociedad y Nice & Green el 4 de julio de 2022, por el cual esta última se comprometía a invertir en la Sociedad hasta un importe máximo de 20.000.000 euros mediante la suscripción de obligaciones convertibles en acciones de Oryzon y el cual ha quedado sin efectos.

En virtud de este nuevo Acuerdo de Inversión y a diferencia del anterior, Nice & Green se ha comprometido a aportar capital a la Sociedad de forma regular durante un periodo de tiempo mayor (36 meses), a cuyos efectos—y siempre a solicitud de la Sociedad—Nice & Green suscribirá un tramo inicial de 4.000.000 euros y subsiguientes tramos adicionales hasta alcanzar los 45.000.000 euros (sujeto a las condiciones habituales y al progreso de los ensayos clínicos en curso y a la liquidez de la acción de Oryzon), todo ello de conformidad con lo dispuesto en el Acuerdo de Financiación, siendo el importe comprometido por el Inversor sustancialmente superior al comprometido en virtud del acuerdo de 2022. En todo caso, la Sociedad tendrá la facultad de terminar anticipadamente el Acuerdo de Financiación en cualquier momento, así como suspenderlo en caso de que fuera a llevar a cabo una operación de capital que lo requiriese.

Esta Operación permitirá obtener financiación con unas condiciones muy favorables (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón), en interés y beneficio de la Sociedad y el conjunto de sus accionistas, siendo el Acuerdo de Financiación el procedimiento más idóneo en el actual contexto macroeconómico para la obtención de financiación en la medida en que (i) la emisión de obligaciones convertibles permite diversificar las fuentes de financiación de la Sociedad, ya que el inversor Nice & Green conforma una fuente de financiación distinta a la bancaria y a los inversores en valores de renta fija; y (ii) los bonos convertibles contemplados en el Acuerdo de Financiación se presentan en términos económicos como un mecanismo diferido de emisión de acciones y de incremento del capital, que debe permitir a la Sociedad reforzar sus recursos propios y reducir su nivel endeudamiento.

Los fondos que se reciban de Nice & Green en el marco de la Operación permitirán a Oryzon captar recursos para, en el actual contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina—que están provocando, entre otros una crisis de suministros y desabastecimiento a nivel mundial, una escalada de la inflación, una amenaza de recesión global y, en general, la desestabilización de los mercados financieros—, fortalecer el balance de la Sociedad (mejorando su estructura de recursos propios) y facilitar el acceso a las oportunidades descritas por Oryzon en su plan de negocio.

En este sentido, el plan de negocio de la Sociedad para el presente ejercicio 2024 y sucesivos, incluye el desarrollo clínico de varios ensayos que se resumen a continuación.

La Sociedad cuenta actualmente con un programa de inhibidores de LSD1 (Lysine Specific Demethylase-1) que está siendo desarrollado en los campos de la oncología y las enfermedades del sistema nervioso central.

En el campo de las enfermedades oncológicas, dicho programa se está desarrollando, de forma particular, en torno al fármaco denominado IADADEMSTAT, el cual está siendo desarrollado para el tratamiento de cánceres hematológicos, como la leucemia mieloide aguda ("**LMA**") y para tumores sólidos, como el cáncer de tipo neuroendocrino como por ejemplo el cáncer de pulmón de células pequeñas ("**CPCP**").

En leucemia, la Sociedad está desarrollando IADADEMSTAT para el tratamiento de la LMA. Oryzon finalizó en 2022 el ensayo clínico ALICE, un estudio de Fase II abierto, de un solo brazo que ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de IADADEMSTAT en combinación con azacitidina en pacientes con LMA ancianos o no aptos para quimioterapia intensiva recién diagnosticados. Los resultados se presentaron en diciembre de 2022 dentro de la 64ª Conferencia Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en una presentación oral titulada "Iadademstat Combination with Azacitidine Is a Safe and Effective Treatment in First Line Acute Myeloid Leukemia. Final Results of the ALICE Trial", presentada por la Dra. Olga Salameo, del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona, España. Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81% (22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14 CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). La ORR histórica en la población de LMA anciana o no elegible tratada con azacitidina sola es del 28%. Las respuestas fueron profundas y duraderas: el 71% de los pacientes

CR/CRi alcanzó la independencia de transfusiones y el 82% de las muestras CR/CRi evaluadas presentaron enfermedad residual negativa (100% de 7 CRs y 50% de 4 CRis), así como rápidas (a los dos meses). La dosis recomendada para futuros estudios se ha definido como 90 µg/m<sup>2</sup>/d de iadademstat en combinación con el tratamiento estándar de azacitidina. A esta dosis, la unión a la diana LSD1 alcanzó sistemáticamente >90%, traduciéndose en una mayor calidad de las respuestas sin comprometer la seguridad, y la mediana de supervivencia fue de más de 1 año (con tasas de supervivencia del 50% y 42% después de 12 y 18 meses, respectivamente). Es de destacar que se observaron respuestas en pacientes con LMA con una amplia variedad de mutaciones, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de iadademstat en LMA. Todos los pacientes FLT3+ incluidos en ALICE (100%; 3 de 3) y una elevada proporción de pacientes TP53+ (75%; 6 de 8) respondieron. Los pacientes con subtipos de LMA monocítica (M4/M5) también mostraron altos niveles de respuesta (86%; 6 de 7). La calidad de los datos presentados hizo que fuera seleccionada por el Comité Científico como una de las 25 comunicaciones finalistas más relevantes en Leucemia en la presente edición del Congreso.

La Sociedad ha iniciado un nuevo ensayo clínico en LMA, el ensayo FRIDA. FRIDA es un estudio de Fase Ib/II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico para investigar la eficacia y la seguridad de la combinación de IADADEMSTAT con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas anteriores de tratamiento de la LMA. Este estudio ya ha recibido la aprobación de la FDA y se halla en fase de reclutamiento habiéndose reclutado la primera cohorte de 6 pacientes y estando en vías de culminarse la segunda cohorte de 6 pacientes adicionales.

En febrero de 2021 la Agencia Norteamericana del Medicamento (la "FDA"), ha concedido a Oryzon la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA. La Agencia Europea del Medicamento ya había otorgado previamente la designación de medicamento huérfano para IADADEMSTAT en el tratamiento de la LMA.

En junio de 2022, la Agencia Norteamericana del Medicamento (FDA) ha otorgado la designación de medicamento huérfano a su inhibidor de LSD1 en fase clínica, IADADEMSTAT, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

En julio de 2022, la compañía firmó un Acuerdo de Investigación y Desarrollo Cooperativo (CRADA, por sus siglas en inglés) con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Según los términos del acuerdo, Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional del inhibidor de LSD1 de Oryzon en fase clínica, iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos. Como resultado de este acuerdo la compañía ha recibido expresiones de interés de varios Centros estadounidenses de élite para realizar ensayos clínicos promovidos directamente por investigadores norteamericanos que se encuentran en diversas fases de diseño, aprobación y lanzamiento.



El CPCP representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón (25.000 a 35.000 pacientes por año), por lo que constituye a día de hoy una necesidad médica grave no satisfecha, con una supervivencia media de solo 2 a 4 meses para los pacientes que no reciben un tratamiento activo y un 5% de tasa de supervivencia general a los 5 años. A pesar de las recientes aprobaciones en EE.UU. del uso de anticuerpos I-O (inhibidores de puntos de control inmunitarios) en primera línea (1L), los avances conseguidos en periodos libre de progresión de la enfermedad y supervivencia son muy modestos. La necesidad sobre la extensión de terapias más allá de la actual aprobación de I-O como 1L y 3L, subrayan la necesidad médica y las oportunidades para nuevos mecanismos de acción en una indicación muy huérfana de alternativas terapéuticas.

El potencial terapéutico de IADADEMSTAT en CPCP fue puesto de manifiesto por una publicación en *Science Signaling* (Auger et al., Feb.2019). Estos y otros motivos movieron a la Sociedad a llevar a cabo en 2019 y 2020 un estudio piloto de Fase IIa de búsqueda de dosis denominado CLEPSIDRA destinado a evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de IADADEMSTAT en combinación con platino-etopósido. En el ensayo, los pacientes recibían IADADEMSTAT más carboplatino/etopósido durante cuatro a seis ciclos, y posteriormente podían continuar en tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia. Si bien la combinación de IADADEMSTAT más carboplatino-etopósido produjo efectos adversos hematológicos, no se observaron toxicidades de otro tipo. El análisis sugirió que la hematotoxicidad fue provocada, principalmente, por el platino-etopósido, ya que ninguno de los seis pacientes que sólo fueron tratados con IADADEMSTAT durante al menos un ciclo desarrolló toxicidad hematológica. La combinación presentó resultados de eficacia clínica alentadores, con un 40% de pacientes con remisiones parciales (en cuatro de diez pacientes), más dos respuestas adicionales con estabilizaciones de la enfermedad. Una de las remisiones parciales fue una respuesta a largo plazo de más de un año. El paciente mostró inicialmente una reducción tumoral del 78,7% tras seis ciclos de tratamiento con la combinación; posteriormente recibió tratamiento con IADADEMSTAT en monoterapia y la reducción tumoral continuó, con una reducción tumoral del 90,3% al final del 16º ciclo.

Recientemente, una serie de estudios independientes realizados por un equipo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC EE.UU.) demostraba una elevada sinergia del uso de ORY-100 (IADADEMSTAT) con inhibidores de punto de control celular (ICIs o check point inhibitors) reforzando la hipótesis de que IADADEMSTAT puede tener un uso terapéutico en estos pacientes combinado con ICIs (Nguyen et al., 2022). Como resultado de estos resultados, el grupo investigador dirigido por el Dr. Charles Rudin, una de las eminencias en el campo, ha solicitado al NIH dentro del programa CRADA mencionado más arriba, la aprobación de un Ensayo aleatorizado de fase I de determinación de dosis y fase II de IADADEMSTAT combinado con el mantenimiento de la inhibición de puntos de control inmunitarios tras la quimioinmunoterapia inicial en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extendido. Este ensayo está promovido por el MSKCC de Nueva York.

Esta indicación de CPCP se ha convertido en una de las apuestas de la Sociedad en el desarrollo actual de IADADEMSTAT. Oryzon tiene la intención de iniciar un nuevo ensayo clínico en CPCP con IADADEMSTAT. Este estudio, denominado STELLAR, será un estudio de Fase Ib/II de dos brazos, abierto y aleatorizado, de IADADEMSTAT más un inhibidor de

puntos de control inmunitarios ("ICI"), en pacientes con CPCP metastásico en primera línea.

También en tumores neuroendocrinos, La Sociedad ha iniciado recientemente un estudio colaborativo de Fase II con iadademstat en pacientes con carcinomas neuroendocrinos (CNE) de alto grado en recaída/refractarios (pulmonares como el CPCP o extrapulmonares como el tumor de próstata u otras tumoraciones genitourinarias o gastrointestinales). Este ensayo se lleva a cabo en el marco de un acuerdo marco de investigación clínica colaborativa suscrito entre Oryzon y el Fox Chase Cancer Center (FCCC), en virtud del cual FCCC llevará a cabo diferentes ensayos clínicos colaborativos de iadademstat en combinación, y Oryzon aportará financiación, el fármaco y conocimientos técnicos. El estudio evaluará la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o CNE extrapulmonares de alto grado en recaída o refractarios. El estudio ha iniciado ya el reclutamiento.

La Sociedad está, además, activamente invirtiendo en el desarrollo clínico de un segundo fármaco experimental, VAFIDEMSTAT, para el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso: psiquiátricas, neurodegenerativas y síndromes de neurodesarrollo.

La Sociedad ha llevado a cabo sendos ensayos clínicos en Fase IIa, REIMAGINE y REIMAGINE-AD, donde se evaluó el efecto de VAFIDEMSTAT para tratar la agresividad en pacientes en tres enfermedades psiquiátricas - trastorno límite de la personalidad ("TLP"), trastorno de déficit de atención e hiperactividad ("TDAH") y trastorno del espectro autista ("TEA") y en enfermedad de Alzheimer ("EA") moderada y severa, respectivamente. En julio de 2020, la Sociedad informó de los datos finales de REIMAGINE con VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP, TDAH y TEA. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en el control de la agresión en los datos agregados, así como para cada una de las tres cohortes de enfermedades de forma independiente. Además de la reducción de la agresividad, VAFIDEMSTAT también produjo reducciones estadísticamente significativas en la puntuación total del NPI, escala utilizada para evaluar de forma global la situación del paciente, tanto en los datos agregados como en cada una de las tres cohortes, y también fue capaz de mejorar de forma estadísticamente significativa las puntuaciones de los pacientes en las escalas específicas de la enfermedad, especialmente la escala BPDCL en los pacientes con TLP. Además, se observó una reducción significativa de la ideación suicida, medida por la escala C-SSRS, en los pacientes con TLP, la única cohorte en la que este rasgo es relevante.

Con los datos anteriores Oryzon inició dos ensayos de Fase IIb en TLP ("**ensayo PORTICO**") y en esquizofrenia ("**ensayo EVOLUTION**") con VAFIDEMSTAT.

PORTICO fue un estudio de Fase IIb multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de VAFIDEMSTAT en pacientes con TLP. El ensayo tenía dos objetivos primarios: la reducción de la agresividad/agitación y la mejora global de la enfermedad. El 5 de enero de 2024, la Sociedad hizo público los resultados (*topline results*) de este ensayo del que se desprendía que todos los criterios de valoración de eficacia favorecieron sistemáticamente a VAFIDEMSTAT frente a placebo. El Global Statistical Test (valores p

del GST) confirmó una tendencia positiva consistente en todos los criterios de valoración de eficacia. Los criterios de valoración primarios, la mejoría en Borderline Personality Disorder Checklist (BPDCL) y en la agitación/agresividad según Clinical Global Impression – Severity Agitation/Aggression (CGI-S A/A), no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, se alcanzó significación estadística nominal en el criterio de valoración secundario mejora en la medida global de la gravedad de la enfermedad TLP medida por la escala Borderline Evaluation of Severity (BEST), en las semanas 8-12 ( $p = 0,042$ ) y también se alcanzó significación estadística nominal en el criterio de valoración secundario mejora en la agitación y agresividad medida por la escala State-Trait Anger Expression Inventory 2 (STAXI-2) Trait Anger, en las semanas 8-12 ( $p = 0,026$ ). VAFIDEMSTAT fue seguro y bien tolerado, en consonancia con el perfil de seguridad mostrado hasta la fecha. En base a los resultados de eficacia y seguridad obtenidos, Oryzon tiene la intención de solicitar a la FDA una reunión de final de Fase II para discutir un estudio de Fase III registracional para el tratamiento del TLP.

EVOLUTION es un nuevo ensayo clínico de Fase IIb doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de VAFIDEMSTAT sobre los síntomas negativos y la cognición en pacientes con esquizofrenia. Este proyecto está parcialmente financiado con fondos públicos del Ministerio de Ciencia e Innovación. El estudio planea reclutar a 100 pacientes, 50 en cada brazo, y tendrá un análisis intermedio para evaluar la futilidad y la potencia estadística. El estudio se llevará a cabo en España (Europa) y se encuentra en fase de reclutamiento.

Oryzon también está llevando a cabo una investigación innovadora con VAFIDEMSTAT en el ámbito de la medicina de precisión en enfermedades monogénicas del SNC.

Un equipo investigador de la Universidad Johns Hopkins de Maryland (EE.UU.) demostró en un estudio independiente que la inhibición farmacológica de LSD1 producía mejoras sistémicas importantes en ratones modelos del síndrome de Kabuki que reproducen de forma casi íntegra los síntomas de este síndrome en pacientes pediátricos. Con este racional la compañía está explorando el potencial de VAFIDEMSTAT en enfermos del síndrome de Kabuki. Este síndrome está causado por una mutación en un gen (MLL2), cuya ausencia produce múltiples defectos neurológicos, cardiológicos e inmunológicos. La Sociedad está diseñando un ensayo clínico con VAFIDEMSTAT en síndrome de Kabuki con los principales líderes de opinión y partes interesadas de la comunidad del síndrome de Kabuki. Este ensayo de Fase I/II en niños mayores de 12 años y adultos jóvenes, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que explorará la seguridad y la eficacia de VAFIDEMSTAT en la mejora de varias deficiencias descritas en estos pacientes.

Oryzon cuenta también con un tercer inhibidor de LSD1, el candidato preclínico de ORY-3001 para enfermedades aún no desveladas públicamente, con datos preclínicos de eficacia en anemia falciforme SCD por sus siglas en inglés). ORY-3001 ha demostrado en modelos preclínicos de ratón y primates que es capaz de incrementar de forma notable la expresión de la hemoglobina fetal. La administración de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos

que se presentarán confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme

La hemoglobina fetal es capaz de compensar la patología producida por la mutación en la hemoglobina adulta e incrementos de los niveles de hemoglobina fetal se correlacionan directamente con un incremento de la esperanza de vida y un menor deterioro orgánico de los pacientes con SCD. Recientemente en un anuncio histórico para el campo de la anemia falciforme (ECF), las autoridades del Reino Unido han concedido la aprobación a Casgevy, la terapia CRISPR-Cas9 desarrollada por Vertex Pharmaceuticals y CRISPR Therapeutics basándose en el beneficio clínico de elevar los niveles de hemoglobina fetal, validando por tanto a nivel regulatorio, la aproximación de Oryzon con ORY-3001 en SCD.

La compañía tiene también en fase temprana de desarrollo otros programas contra diversas dianas epigenéticas. Este es el caso por ejemplo de ORY-4001, un inhibidor selectivo de la histona deacetilasa 6 (HDAC-6), que ha sido recientemente nominado candidato clínico y que ha mostrado resultados preclínicos positivos en modelos de enfermedades neuromotoras como, por ejemplo, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

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

El tratamiento con ORY-4001 logró revertir los síntomas de progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). ORY-4001 era capaz de revertir de manera dosis-dependiente los fenotipos CMT1A. En particular, el tratamiento con ORY-4001 mejoraba la mielinización y restauraba la integridad de los axones en el nervio ciático, y mejoraba los potenciales de acción muscular compuestos y la conducción nerviosa en comparación con los animales no tratados. Es de destacar que los animales tratados con ORY-4001 mostraron una recuperación significativa del peso corporal, lo que sugiere una mejora fisiológica general. Las dosis utilizadas en este estudio con animales fueron seguras y por debajo de la dosis máxima tolerada, lo que permite considerar un posible aumento de la dosis en estudios adicionales para profundizar en el beneficio terapéutico. Estos datos se presentaron en Junio de 2023 en la Conferencia anual de la Sociedad de Neurología Periférica (PNS-2023) celebrada en Copenhague del 17 al 20 de junio de 2023.

Fruto del interés despertado por nuestro candidato clínico es la reciente concesión por parte de la Asociación Americana de esclerosis lateral amiotrófica (ELA o ALS por sus siglas en inglés). Esta asociación ha concedido a Oryzon una subvención de 498.690 dólares para apoyar el desarrollo preclínico de ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC6, en la esclerosis lateral amiotrófica. La ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurológica rara que afecta a las neuronas motoras que controlan el movimiento muscular voluntario. Los músculos voluntarios son los que elegimos mover para producir movimientos como masticar,

caminar y hablar. La enfermedad es progresiva, lo que significa que los síntomas empeoran con el tiempo. Con el tiempo, los enfermos de ELA pierden la capacidad de iniciar y controlar los movimientos musculares, lo que a menudo conduce a la parálisis total y a la muerte entre dos y cinco años después del diagnóstico. La ELA no tiene cura y no existe ningún tratamiento eficaz para invertir su progresión. Según estudios de población realizados en EE.UU., cada año se diagnostica ELA a algo más de 5.600 personas. Se calcula que hasta 30.000 estadounidenses padecen la enfermedad en un momento dado. Alrededor del 90% de los casos de ELA se producen sin antecedentes familiares conocidos ni causa genética. El 10% restante, conocido como ELA familiar, se hereda a través de un gen mutado con una conexión conocida con la enfermedad. La inhibición o depleción de HDAC6 se ha descrito previamente como un tratamiento potencialmente eficaz para la ELA que proporciona protección en varios modelos de ratón o iPSCs humanas de ELA.

Es importante recalcar que el avance en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales constituye el eje fundamental de creación de valor de las compañías biotecnológicas como Oryzon, ya que reduce la incertidumbre tecnológica y clínica, incrementando de forma objetiva sus posibilidades de ser aprobados por las agencias reguladoras para el tratamiento de pacientes humanos y ampliando por consiguiente el valor financiero de los diferentes programas en los que el fármaco se desarrolla. Estos avances objetivos facilitan la consecución posterior de recursos adicionales en condiciones favorables, aumentando la posibilidad de acuerdos de licencia con grandes compañías farmacéuticas en mejores condiciones, e incrementando incluso el atractivo de la Sociedad en futuras operaciones de consolidación.

Los fondos captados, por tanto, serán clave en el desarrollo clínico de los fármacos experimentales y en la realización de los correspondientes ensayos clínicos dimensionados en los tamaños ya indicados en términos de pacientes reclutados. Dicho dimensionamiento óptimo se producirá al reclutar los pacientes necesarios para determinar los objetivos de los ensayos sin que el número de pacientes implicados deba restringirse por meros motivos económicos, y sin que estas consideraciones económicas supongan una limitación adicional a las limitaciones técnicas de reclutamiento de los ensayos en los hospitales, especialmente aquellos que tienen Key Opinion Leaders (KOLs) o para la incorporación de figuras clínicas de renombre internacional en las diferentes enfermedades que se analizan, que aseguran no solo la correcta interpretación de los hallazgos clínicos sino también la visibilidad de los ensayos en la comunidad internacional y para la contratación de las CROs (organizaciones auxiliares especializadas en la gestión de ensayos clínicos para terceros) empleando aquellas que ofrecen una solvencia técnica y una experiencia en las áreas de estudio, sin que de nuevo las consideraciones económicas supongan un factor limitante o que impida escoger a los actores adecuados.

La prosecución en la ejecución de los ensayos clínicos en marcha y el inicio de los nuevos ensayos mencionados depende, en buena medida, de que la Sociedad realice la transacción proyectada, ya que en ese supuesto dispondría de recursos para la ejecución de los mismos, así como de mecanismos de remediación en caso de producirse retrasos respecto a la ejecución inicialmente prevista de los citados ensayos.

Así, en el entorno descrito y sobre la premisa de mantener la solidez de su balance como prioridad, la Operación permitirá a Oryzon avanzar en el desarrollo de su plan de negocio, reforzar su estructura de capital—mejorando potencialmente los costes de financiación ajena, dotando de recursos financieros flexibles y diversificando las fuentes de financiación de la Sociedad con recursos alternativos a la financiación bancaria—, e incrementar la competitividad de su balance desde un punto de vista comercial.

Por otro lado, las partes acordaron en el Acuerdo de Financiación que la Sociedad abonase al Inversor una comisión de estructuración de 2.700.000 euros, equivalente al 6% del compromiso total asumido por Nice & Green (que asciende a un importe de 45.000.000 euros). Asimismo, la Sociedad procedió a abonar, el 15 de diciembre de 2023, 1.800.000 euros adicionales como depósito temporal para asegurar el cumplimiento de ciertas obligaciones por parte de la Sociedad para el supuesto de que no fuera posible llevar a cabo la conversión de las obligaciones convertibles que se emitan en el marco de la Operación. El Inversor ha destinado el importe de la comisión de estructuración y el depósito antes descrito a la suscripción de obligaciones convertibles bajo el Acuerdo de Inversión.

La emisión de las Obligaciones Convertibles se llevará a cabo al amparo de la autorización conferida por la Junta General de accionistas en favor del Consejo de Administración de fecha 2 de septiembre de 2020, mediante la cual se delegó en el Consejo de Administración de la Sociedad, con arreglo al régimen general sobre emisión de obligaciones, al amparo de lo dispuesto en el artículo 319 del Reglamento del Registro Mercantil y aplicando por analogía lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones de la Sociedad, durante el plazo máximo de cinco (5) años a contar desde la fecha de adopción del citado acuerdo, por un importe agregado de hasta de cien millones de euros (100.000.000- €) o su equivalente en otra divisa y con la facultad para que el Consejo de Administración, al amparo de lo previsto en los artículos 308, 417 y 511 de la Ley de Sociedades de Capital, excluya, total o parcialmente, el derecho de suscripción preferente.

### **3. JUSTIFICACIÓN DE LA EXCLUSIÓN DEL DERECHO DE SUSCRIPCIÓN PREFERENTE EN LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

Al amparo de lo previsto en el artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, se requiere, a los efectos de excluir el derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles, que en el informe de los administradores se justifique detalladamente la propuesta.

La exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles requiere que así lo exija el interés de la Sociedad (art. 417.1 de la Ley de Sociedades de Capital). En este sentido, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente que se propone resulta plenamente conforme con el interés de la Sociedad ya que (i) permite realizar una operación conveniente desde el punto de vista del interés social (dados los motivos ya señalados en el apartado anterior); (ii) el procedimiento resulta idóneo y necesario para



alcanzar el fin buscado; y (iii) existe proporcionalidad entre el medio elegido y el objetivo que se pretende con la Operación.

A estos efectos, en el marco de la Operación, Oryzon tendrá la facultad, mediante la emisión de obligaciones convertibles y subsiguiente suscripción de las mismas por Nice & Green, de requerir al Inversor la aportación de fondos a la Sociedad de manera recurrente durante un periodo de 36 meses y hasta la cuantía que la Sociedad estime conveniente en cada momento (sin tener por tanto la obligación de alcanzar los 45.000.000 euros), en un corto espacio de tiempo y en función de las necesidades concretas de financiación; algo que no sería viable instrumentar mediante otras alternativas que supongan un reconocimiento del derecho de suscripción preferente de los accionistas, debido a los dilatados plazos que ello supondría, en especial, si se toma en consideración la volatilidad actual del mercado bursátil.

En este sentido, dadas las actuales circunstancias de los mercados, especialmente en el contexto de incertidumbre causado por la situación geopolítica actual provocada, entre otros, por la guerra en Ucrania y el conflicto entre Israel y Palestina, el aumento en los precios de las materias primas, la escalada de la inflación a nivel global y las repetidas y cada vez más insistentes señales de alarma sobre una posible recesión global, entre otros, el Consejo de Administración estima de gran interés para la Sociedad contar con la mayor flexibilidad posible a la hora de acceder a recursos de financiación alternativos con los que reforzar su posición financiera. Por ello, el Consejo considera que la Operación constituye el procedimiento idóneo para poder acceder a nuevos fondos y diversificar sus fuentes de financiación. Así, los beneficios que una operación de estas características ofrece a la Sociedad resultan fácilmente comprensibles: a través del Acuerdo de Financiación suscrito con el Inversor, la Sociedad obtiene acceso a una fuente de financiación de recursos propios flexible, de forma que puede acompañar sus disposiciones de efectivo a sus necesidades de financiación, y todo ello de manera accesible, con independencia de la coyuntura de los mercados de renta variable y demás situaciones en las que la captación de capital por medios tradicionales pueda resultar difícil y costosa como consecuencia, por ejemplo, de los tipos de interés fijos y variables asociados a las financiaciones bancarias (nótese que las Obligaciones Convertibles no devengan ningún interés o cupón) o de los requerimientos de otorgamiento de garantías reales y/o personales que puedan suponer un perjuicio para la Sociedad.

Así, la operación permite asegurar la captación de nuevos recursos propios en un corto periodo de tiempo, reduciendo sustancialmente el tiempo de exposición a los riesgos asociados a la volatilidad del mercado en general. Asimismo, por sus circunstancias y por los términos y condiciones en que se estructura la operación, se obtendrán recursos de manera más eficiente que acudiendo a otras fórmulas, tales como una ampliación de capital o emisión de deuda o de obligaciones convertibles con derecho de suscripción preferente, o incluso una colocación privada acelerada entre inversores cualificados (*accelerated book-building*), etc., que previsiblemente exigirían, en las presentes circunstancias de mercado, un descuento mayor sobre el precio de mercado, un mayor tiempo de ejecución o una mayor incertidumbre.

Por otro lado, el Consejo de Administración estima que la supresión del derecho de suscripción preferente permite un abaratamiento significativo del coste financiero y de



los costes asociados a la operación en comparación con un aumento de capital, o con una emisión de obligaciones o de *warrants* con derecho de suscripción preferente (especialmente si se toman en consideración las comisiones de las entidades financieras participantes en ese tipo de operaciones), y tiene al mismo tiempo un menor efecto de distorsión en la negociación de las acciones de la Sociedad durante el período de emisión. En este sentido, cabe esperar que la Operación conlleve un mayor ahorro de costes en comparación con otras alternativas ya que (i) ésta dirigida a un único inversor identificado con carácter previo a su realización y, en consecuencia, los costes son inferiores a los de otras operaciones pues no son necesarios los pagos de nuevas o recurrentes comisiones de dirección, colocación o aseguramiento ni de otros gastos adicionales; (ii) las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables para la Sociedad, tal y como se expone en el apartado 6 siguiente; y (iii) las Obligaciones Convertibles no cuentan con garantías reales ni garantías personales de otras sociedades o de terceros.

En definitiva, con la Operación descrita en el apartado 2 anterior, la Sociedad obtiene la certeza de que se llevará a cabo la suscripción de las Obligaciones Convertibles y la inversión propuesta, para lo que se exige necesariamente, en aras de velar por la protección del interés de la Sociedad, la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión de las Obligaciones Convertibles vinculados a los mismos, siendo este un requisito necesario (y conveniente desde el punto de vista económico y operativo) para lograr los objetivos perseguidos. Asimismo, la medida propuesta guarda la proporcionalidad necesaria con el fin que se persigue, en cuanto que la misma queda ampliamente compensada y justificada por el beneficio que supone para la Sociedad y para los propios accionistas la posibilidad de realizar una operación que es beneficiosa y adecuada para el interés social de Oryzon.

En vista de todo lo que antecede, el Consejo de Administración de la Sociedad considera que la exclusión del derecho de suscripción preferente en la emisión a que se refiere este informe está justificada en el marco de la financiación descrita en el apartado anterior.

Por otro lado se hace constar que, de conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, dadas las condiciones y características de la emisión de las Obligaciones Convertibles, no resulta obligatoria la emisión del informe de experto independiente previsto en el apartado 2 del artículo 414 y en la letra b) del apartado 2 del artículo 417 de la Ley de Sociedades de Capital, al no alcanzar el 20% por ciento del capital, tal y como se expone en el apartado 7 siguiente.

De conformidad con lo previsto en el artículo 511.3 de la Ley de Sociedades de Capital, el presente informe del Consejo de Administración será puesto a disposición de los accionistas y comunicado a la primera Junta General de accionistas que se celebre tras la adopción del acuerdo de emisión.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES. BASES Y MODALIDADES DE LA CONVERSIÓN.

Las características principales de las Obligaciones Convertibles, incluyendo las bases y modalidades para su conversión, serán las siguientes:

- Importe nominal de la emisión:  
Dos millones de euros (2.000.000 €)
- Valor nominal unitario de las Obligaciones Convertibles:  
Cada Obligación Convertible tendrá un valor nominal de 10.000 euros.
- Número de Obligaciones Convertibles:  
Doscientas (200) Obligaciones Convertibles
- Precio de suscripción de las Obligaciones Convertibles:  
Las Obligaciones Convertibles se emitirán a su valor nominal unitario, esto es, a un precio de 10.000 euros cada una (el "**Precio de Suscripción**").
- Fecha de Vencimiento Inicial:  
Las Obligaciones Convertibles vencerán a los cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de su suscripción (la "**Fecha de Vencimiento Inicial**"), extensible en determinadas circunstancias, hasta un máximo de 12 meses.
- Intereses:  
Las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún interés sobre su principal.
- Título:  
Las Obligaciones Convertibles estarán representados por títulos nominativos.
- Conversión de las Obligaciones Convertibles:  
En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), el tenedor de las Obligaciones Convertibles podrá convertir, sujeto a la ocurrencia de un Supuesto de Conversión (tal y como se define más adelante), una o varias Obligaciones Convertibles mediante la entrega a la Sociedad de una notificación de conversión. En cualquier caso, todas las Obligaciones Convertibles en circulación serán obligatoriamente convertidas en nuevas acciones de la Sociedad en la Fecha de Vencimiento.

A estos efectos, se entiende por "**Supuesto de Conversión**":

- (i) el momento en el que al menos acciones por valor de 1.000.000 euros recibidas por el Inversor con motivo de la emisión de obligaciones convertibles, sean enajenadas;
- (ii) en el momento en que al menos 500.000 acciones sean enajenadas por el Inversor;
- (iii) si, durante un día hábil bursátil, el precio de las acciones con un descuento del 9,99% es superior al 94% del Precio de Disposición de las acciones (calculado en referencia a los días en los que se hayan venido acciones hasta esa fecha) en el que (a) el precio agregado del número de acciones nuevas a emitir tras el ejercicio de las Obligaciones Convertibles es igual o superior a 250.000 euros, y (b) el Precio de Emisión correspondiente es igual o superior al último precio de cierre de las acciones disponible en la correspondiente fecha de conversión con un descuento del 9,99%;
- (iv) el precio de las acciones alcanza el Precio Mínimo de Venta;  
  
El "**Precio Mínimo de Venta**" es el precio mínimo al que el Inversor puede vender cada acción, y que será igual a 1,513 euros por acción o el importe que acuerden el Inversor y la Sociedad en cada momento.
- (v) dentro de los tres días hábiles bursátiles siguientes a la fecha en que el Inversor haya recibido una notificación de suspensión por parte de la Sociedad; o bien
- (vi) en el momento en que las acciones entregadas en concepto de depósito sean devueltas a la Sociedad.

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

El número de nuevas acciones que se emitirán al convertir cada Obligación Convertible se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N = Vn / P$$

Dónde:

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

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

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

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

“**Precio de Emisión**” significa el mayor de los siguientes valores: (i) el noventa y cuatro por ciento (94%) del Precio de Disposición; o (ii) el último precio de cierre disponible con un descuento del 9,99%.

“**Precio Mínimo de Conversión**” significa 1,66 euros por acción.

- Amortización anticipada a opción de la Sociedad

En cualquier momento hasta la Fecha de Vencimiento (incluida), la Sociedad podrá amortizar total o parcialmente las Obligaciones Convertibles que aún no hayan sido convertidos, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Precio de amortización} = \text{valor nominal} * 103\%$$

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 407 de la Ley de Sociedades de Capital, la emisión de las Obligaciones Convertibles se hará constar en escritura pública.

## 5. FÓRMULAS DE AJUSTE.

En la medida en que el precio de ejercicio las Obligaciones Convertibles, esto es, la relación de conversión, se referencia al precio de cotización de la acción de Oryzon (véase apartado anterior), no es preciso incluir fórmulas de ajuste de antidilución en dicha relación de conversión para el supuesto de que se produzcan alteraciones en el capital de la Sociedad, todo ello en la medida en que el precio de cotización de la acción de Oryzon, en base al cual se determina el precio de conversión, ya recogerá dicho efecto.

## 6. RAZONABILIDAD DE LAS CONDICIONES FINANCIERAS DE LA EMISIÓN Y LA IDONEIDAD DE LA RELACIÓN DE CONVERSIÓN Y SUS FÓRMULAS DE AJUSTE PARA EVITAR LA DILUCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN ECONÓMICA DE LOS ACCIONISTAS.

De conformidad con el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, el informe de los administradores deberá justificar la razonabilidad de las condiciones financieras de la emisión y la idoneidad de la relación de conversión y sus fórmulas de ajuste para evitar la dilución de la participación económica de los accionistas.

En este sentido, el Consejo de Administración considera que las Obligaciones Convertibles se emiten en condiciones muy favorables, si se compara con los estándares del mercado en la emisión de deuda convertible.

Por un lado, tal y como se ha indicado anteriormente, las Obligaciones Convertibles no devengarán ningún tipo de interés, por lo que se trata de un instrumento que será convertido, durante el plazo de 48 meses, por su importe nominal, sin que se vayan devengando o capitalizando intereses durante la vida de las Obligaciones Convertibles.

Por otro lado, el Consejo de Administración considera que el Precio de Emisión de las nuevas acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles es razonable y representa un descuento inferior en comparación con la mayoría de los descuentos aplicados por otras compañías en operaciones de captación de capital llevadas a cabo en los mercados tanto nacional como internacionales.

En este sentido, de acuerdo con información pública, algunos de los porcentajes de descuento (sobre el precio de cotización al cierre del día anterior a la adopción del acuerdo o sobre alguna otra media de cotización) empleados para determinar el tipo mínimo de emisión previsto en operaciones de captación de capital realizadas por compañías cotizadas en el Mercado Continuo en España han sido los siguientes: 13,8% en la colocación de Solaria (julio 2018); 12,91% en la colocación de Grenergy (marzo 2021); 10,7% en la colocación de la propia Oryzon Genomics (junio 2020); 10,3% en la de Iberdrola (junio 2009); 9,1% en la colocación de eDreams ODIGEO (enero 2022); 7,16% en la de Atrys Health (junio 2022); 5,8% en la de Amadeus (abril de 2020); en la gran mayoría de estos casos, en entornos de volatilidad de mercado más bajos que en el actual.

Asimismo, se deja constancia de que el tipo de emisión acordado se presume como valor razonable de conformidad con lo establecido en el artículo 504.3 de la Ley de Sociedades de Capital. A estos efectos, dicho precepto establece que, salvo que los administradores justifiquen otra cosa, para lo cual será preciso aportar el oportuno informe de experto independiente, y, en cualquier caso, para operaciones que no superen el 20% del capital, se presumirá que el valor razonable es el valor de mercado, establecido por referencia a la cotización bursátil, siempre que no sea inferior en más de un 10% al precio de dicha cotización. En este sentido, tal y como se ha indicado, el Precio de Emisión de las acciones será al menos igual al 94% del último precio de cierre de cotización de las acciones de Oryzon disponible al momento del envío de la correspondiente notificación de conversión.

## **7. NÚMERO MÁXIMO DE OBLIGACIONES CONVERTIBLES A EMITIR Y PRECIO MÍNIMO DE CONVERSIÓN.**

De conformidad con el artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán emitirse por una cifra inferior a su valor nominal. En este sentido, teniendo las Obligaciones Convertibles un valor nominal individual cada una de 10.000 euros, tal y como se detalla en el apartado 4 anterior del presente informe, el número de Obligaciones Convertibles a emitir será de doscientas (200).

Asimismo, de conformidad con el citado artículo 415 de la Ley de Sociedades de Capital, las Obligaciones Convertibles no podrán ser convertidas en acciones cuando el valor nominal de estas sea inferior al importe nominal de las acciones que se entreguen en la conversión. En este sentido, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un Precio de Emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el número máximo de acciones a emitir, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 2.000.000 euros y el Precio Mínimo

de Conversión, será 1.204.819, lo que representa un 1,91% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

En cualquier caso, tal y como se especifica en el apartado siguiente, el importe nominal máximo conjunto de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden por la conversión de las Obligaciones Convertibles objeto del presente informe y de la conversión de las restantes obligaciones convertibles que se emitan en relación con la Operación, como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no podrán, en ningún caso, ser superiores al 20% del capital social al momento de la autorización conferida por la Junta General de accionistas, esto es, no podrán ser superiores a 530.628,90 euros.

#### **8. AUMENTO DE CAPITAL EN EL IMPORTE NECESARIO PARA DAR COBERTURA A LA EMISIÓN DE LAS OBLIGACIONES CONVERTIBLES.**

La emisión de las Obligaciones Convertibles conlleva necesariamente, de conformidad con el artículo 414.1 de la Ley de Sociedades de Capital, la adopción del correspondiente acuerdo de aumento del capital social en el importe necesario para atender la conversión de éstas.

En este sentido, por aplicación analógica de lo previsto en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, la facultad de acordar el aumento de capital necesario para atender la conversión en acciones de las Obligaciones Convertibles, mediante la emisión de nuevas acciones (sin derecho de preferencia de los actuales accionistas de la Sociedad de conformidad con el artículo 304.2 de la Ley de Sociedades de Capital) y con previsión de suscripción incompleta está condicionada a que el total de los aumentos del capital social llevados a cabo por el Consejo de Administración, contando tanto aquellos que se acuerden en ejercicio de las facultades delegadas como los que puedan serlo de conformidad con otras autorizaciones de la Junta, no superen el límite de la mitad del capital social al momento de la autorización de la Junta General de accionistas, conforme al artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital.

Asimismo, de conformidad con lo previsto en el artículo 510 de la Ley de Sociedades de Capital, se deja constancia de que el número máximo de acciones en que puedan convertirse las Obligaciones Convertibles, atendiendo a su relación de conversión mínima, no excederá del 20% del número de acciones integrantes del capital social. A estos efectos, tal y como se ha detallado en el apartado 4 anterior, Oryzon y el Inversor han acordado que las acciones a emitir con motivo de la conversión de las Obligaciones Convertibles no podrán tener un precio de emisión inferior a 1,66 euros. De conformidad con lo anterior, el importe nominal máximo del aumento de capital a llevar a cabo para la conversión de las Obligaciones Convertibles, teniendo en cuenta el importe de la emisión de 2.000.000 euros y el Precio Mínimo de Conversión, será 60.240,95 euros y se llevará a cabo mediante la emisión de hasta 1.204.819 nuevas acciones, lo que representa un 1,91% del capital social a la fecha de emisión del presente informe.

El presente informe ha sido formulado y aprobado por el Consejo de Administración de la Sociedad, en Madrid, en su sesión de fecha 3 de mayo de 2024.

\* \* \* \*