

Oryzon Genomics, S.A.

Estados Financieros Intermedios del
ejercicio de seis meses terminado el
30 de junio de 2024 e
Informe de Gestión Intermedio

Oryzon Genomics, S.A.

Estados Financieros Intermedios a 30 de junio de 2023

Estados Financieros Intermedios

ORYZON GENOMICS, S.A.
BALANCE DE SITUACIÓN A 30 DE JUNIO DE 2024

(expresado en euros)

ACTIVO	Nota	30.06.2024	31.12.2023
ACTIVO NO CORRIENTE		96.772.007	92.624.046
Inmovilizado intangible	6	93.965.242	89.895.207
Desarrollo		93.621.235	89.513.909
Aplicaciones informáticas		66.087	77.353
Otro inmovilizado intangible		277.920	303.945
Inmovilizado material	5	418.602	481.288
Instalaciones técnicas y otro inmovilizado material		418.602	481.288
Inversiones financieras a largo plazo	8	25.803	25.803
Otros activos financieros		25.803	25.803
Activos por impuesto diferido	14	2.362.360	2.221.748
ACTIVO CORRIENTE		13.899.530	14.276.087
Existencias		7.125	6.029
Materias primas y otros aprovisionamientos		7.125	6.029
Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar	9	3.652.089	1.908.991
Deudores Varios		1.076.233	1.366.172
Personal		450	450
Activos por impuesto corriente	14	1.737.658	-
Otros créditos con las Administraciones Públicas	14	837.748	542.369
Periodificaciones a corto plazo		164.099	104.155
Efectivo y otros activos líquidos equivalentes		10.076.217	12.256.912
Tesorería		10.076.217	12.256.912
TOTAL ACTIVO		110.671.537	106.900.133

Las Notas 1 a 22 adjuntas forman parte integrante del balance de situación a 30 de junio de 2024.

ORYZON GENOMICS, S.A.
BALANCE DE SITUACIÓN A 30 DE JUNIO DE 2024

(expresado en euros)

PATRIMONIO NETO Y PASIVO	Nota	30.06.2024	31.12.2023
PATRIMONIO NETO		86.513.209	81.774.637
Fondos propios	10	79.426.127	75.109.392
Capital		3.200.593	3.055.833
Capital suscrito	10a	3.200.593	3.055.833
Prima de emisión		97.747.800	92.383.460
Reservas		(2.710.467)	(2.312.442)
Legal y estatutarias	10b	47.182	47.182
Otras reservas		(2.757.649)	(2.359.624)
(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	10d	(2.100.772)	(546.586)
Resultados de ejercicios anteriores		(15.670.873)	(12.317.930)
(Resultados negativos de ejercicios anteriores)		(15.670.873)	(12.317.930)
Resultado del ejercicio	3	(1.040.154)	(3.352.943)
Otros instrumentos de patrimonio neto	10f	-	(1.800.000)
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	7.087.082	6.665.245
PASIVO NO CORRIENTE		9.526.266	8.711.079
Provisiones a largo plazo		330.141	154.758
Otras provisiones		330.141	154.758
Deudas a largo plazo	11	6.833.765	6.334.573
Deuda con entidades de crédito		3.149.304	3.393.545
Acreedores por arrendamiento financiero		45.867	57.070
Otros pasivos financieros		3.638.594	2.883.958
Pasivos por impuesto diferido	14	2.362.360	2.221.748
PASIVO CORRIENTE		14.632.062	16.414.417
Deudas a corto plazo	11	11.471.521	12.194.179
Obligaciones y otros valores negociables		4.750.920	4.028.460
Deuda con entidades de crédito		5.413.221	6.186.616
Acreedores por arrendamiento financiero		22.120	21.555
Derivados		109.710	115.386
Otros pasivos financieros		1.175.550	1.842.162
Acreedores comerciales y otras cuentas a pagar	12a	3.044.897	4.209.529
Proveedores		2.420.164	3.414.556
Personal (remuneraciones pendientes de pago)		337.100	503.886
Otras deudas con las Administraciones Públicas	14	287.633	291.087
Periodificaciones		115.644	10.709
TOTAL PATRIMONIO NETO Y PASIVO		110.671.537	106.900.133

Las Notas 1 a 22 adjuntas forman parte integrante del balance de situación a 30 de junio de 2024

ORYZON GENOMICS, S.A.

**CUENTA DE PÉRDIDAS Y GANANCIAS CORRESPONDIENTE AL
PERIODO DE SEIS MESES TERMINADO A 30 DE JUNIO DE 2024**

(expresado en euros)

	Nota	30.06.2024	30.06.2023
OPERACIONES CONTINUADAS			
Trabajos realizados por la empresa para su activo	6	4.107.326	7.482.873
Aprovisionamientos	15b	(170.475)	(128.404)
Consumo de materiales y mercaderías		(170.475)	(128.404)
Otros ingresos de explotación		38.364	124.140
Ingresos accesorios y otros de gestión corriente		1.406	3.245
Subvenciones de explotación incorporadas al resultado del ejercicio	19	36.958	120.895
Gastos de personal	15c	(1.689.105)	(1.724.099)
Sueldos, salarios y asimilados		(1.408.739)	(1.455.065)
Cargas sociales		(280.366)	(272.468)
Provisiones		-	3.434
Otros gastos de explotación	15d	(4.671.905)	(8.148.774)
Servicios exteriores		(4.651.093)	(8.138.368)
Tributos		(20.812)	(10.406)
Amortización del inmovilizado	5 y 6	(73.952)	(76.810)
Excesos de provisiones		55.387	-
RESULTADO DE EXPLOTACIÓN		(2.404.360)	(2.471.074)
Ingresos financieros		62.179	7.384
De valores negociables y otros instrumentos financieros		62.179	7.384
<i>De terceros</i>		<i>62.179</i>	<i>7.384</i>
Gastos financieros	15g	(528.786)	(1.055.930)
Por deudas con terceros		(528.786)	(1.055.930)
Variación de valor razonable en instrumentos financieros	15h	11.975	158.029
Valoración razonable con cambios en pérdidas y ganancias		11.975	158.029
Diferencias de cambio	15f	(59.432)	89.258
RESULTADO FINANCIERO		(514.064)	(801.259)
RESULTADO ANTES DE IMPUESTOS		(2.918.424)	(3.272.333)
Impuestos sobre beneficios	14	1.878.270	2.704.109
RESULTADO DEL EJERCICIO		(1.040.154)	(568.224)

Las Notas 1 a 22 adjuntas forman parte integrante de la cuenta de pérdidas y ganancias correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024.

ORYZON GENOMICS, S.A.

ESTADO DE CAMBIOS EN EL PATRIMONIO NETO CORRESPONDIENTE AL PERIODO DE SEIS MESES TERMINADO A 30 DE JUNIO DE 2024

(expresado en euros)

A) ESTADO DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS

	Nota	<u>Junio 2024</u>	<u>Junio 2023</u>
Resultado de la cuenta de pérdidas y ganancias		<u>(1.040.154)</u>	<u>(568.224)</u>
Ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto			
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	562.448	497.932
Efecto impositivo	14 y 19	<u>(140.612)</u>	<u>(124.483)</u>
Total ingresos y gastos imputados directamente al patrimonio neto		<u>421.837</u>	<u>373.449</u>
Transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias			
Subvenciones, donaciones y legados recibidos	19	-	-
Efecto impositivo	14 y 19	<u>-</u>	<u>-</u>
Total transferencia a la cuenta de pérdidas y ganancias		<u>-</u>	<u>-</u>
TOTAL DE INGRESOS Y GASTOS RECONOCIDOS		<u><u>(618.317)</u></u>	<u><u>(194.775)</u></u>

B) ESTADO TOTAL DE CAMBIOS EN EL PATRIMONIO NETO

	Nota	Capital escriturado	Prima de emisión	Reservas	(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	Resultados de ejercicios anteriores	Resultado del Ejercicio	Otros Instrumentos Patrimonio Neto	Subvenciones, donaciones y legados y recibidos	TOTAL
SALDO A 31 DE DICIEMBRE DE 2022		2.778.090	79.687.187	(2.105.842)	(620.279)	(8.086.527)	(4.231.403)	(1.000.000)	6.150.875	72.572.101
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(568.224)	-	373.449	(194.775)
Operaciones con socios o propietarios		114.472	5.954.878	14.976	73.693	-	-	-	-	6.158.019
Aumentos de capital	10	114.472	5.285.523	(81.106)	-	-	-	-	-	5.318.889
Conversión de pasivos financieros en patrimonio neto	10	-	669.355	-	-	-	-	-	-	669.355
Operaciones con acciones propias	10	-	-	96.082	73.693	-	-	-	-	169.775
Otras variaciones del patrimonio neto	3 y 10	-	-	-	-	(4.231.403)	4.231.403	-	-	-
SALDO A 30 DE JUNIO DE 2023		2.892.562	85.642.065	(2.090.866)	(546.586)	(12.317.930)	(568.224)	(1.000.000)	6.524.324	78.535.345
	Nota	Capital escriturado	Prima de emisión	Reservas	(Acciones y participaciones en patrimonio propias)	Resultados de ejercicios anteriores	Resultado del Ejercicio	Otros Instrumentos Patrimonio Neto	Subvenciones, donaciones y legados y recibidos	TOTAL
SALDO A 31 DE DICIEMBRE DE 2023		3.055.833	92.383.460	(2.312.442)	(546.586)	(12.317.930)	(3.352.943)	(1.800.000)	6.665.245	81.774.637
Total ingresos y gastos reconocidos		-	-	-	-	-	(1.040.154)	-	421.837	(618.317)
Operaciones con socios o propietarios		144.760	5.364.340	(398.025)	(1.554.188)	-	-	1.800.000	-	5.356.887
Aumentos de capital	10	144.760	5.275.234	(103.900)	-	-	-	-	-	5.316.094
Conversión de pasivos financieros en patrimonio neto	10	-	89.106	-	-	-	-	-	-	89.106
Operaciones con acciones propias	10	-	-	(294.125)	(1.554.188)	-	-	1.800.000	-	(48.313)
Otras variaciones del patrimonio neto	3 y 10	-	-	-	-	(3.352.943)	3.352.943	-	-	-
SALDO A 30 DE JUNIO DE 2024		3.200.593	97.747.800	(2.710.467)	(2.100.772)	(15.670.873)	(1.040.154)	-	7.087.082	86.513.209

Las Notas 1 a 22 adjuntas forman parte integrante del estado de cambios en el patrimonio neto correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024.

ORYZON GENOMICS, S.A.
ESTADO DE FLUJOS DE EFECTIVO CORRESPONDIENTE AL PERIODO
DE SEIS MESES TERMINADO EL 30 DE JUNIO DE 2024

(expresado en euros)

	Nota	<u>Junio 2024</u>	<u>Junio 2023</u>
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE EXPLOTACIÓN		(3.729.674)	(2.411.228)
Resultado del ejercicio antes de impuestos		(2.918.424)	(3.273.333)
Ajustes del resultado		743.962	1.018.034
Amortización del inmovilizado (+)	5 y 6	73.952	76.810
Variación de provisiones (+/-)	18	164.381	(3.434)
Ingresos financieros (-)		(62.178)	(7.384)
Gastos financieros (+)	15g	528.786	1.055.930
Diferencias de cambio (+/-)		59.432	(24.593)
Variación valor razonable en instrumentos financieros (+/-)	15h	(11.975)	(158.029)
Otros ingresos y gastos (-/+)	18	(8.436)	78.734
Cambios en el capital corriente		(1.412.331)	(2.058.782)
Existencias (+/-)		(1.096)	3.020
Deudores y otras cuentas a cobrar (+/-)		(295.380)	(295.049)
Otros activos corrientes (+/-)		(108.433)	(82.811)
Acreedores y otras cuentas a pagar (+/-)		(1.007.422)	(1.683.942)
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación		(142.881)	1.901.853
Pagos de intereses (-)	15g	(202.416)	(191.997)
Cobro de intereses (+)		59.535	6.905
Cobros (pagos) por impuesto sobre beneficios (+/-)	14	-	2.086.945
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE INVERSIÓN		(4.400.824)	(7.573.929)
Pagos por inversiones (-)		(4.400.824)	(7.575.000)
Inmovilizado intangible	6	(4.400.824)	(7.572.976)
Inmovilizado material	5	-	-
Otros activos financieros	8	-	(2.024)
Cobros por desinversiones (+)		-	1.071
Otros activos financieros	8	-	1.071
FLUJOS DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE FINANCIACIÓN		5.973.472	2.100.264
Cobros y pagos por instrumentos de patrimonio		(868.083)	(93.414)
Emisión de instrumentos de patrimonio (+)	10a	-	(93.414)
Subvenciones, donaciones y legados recibidos (+)		868.083	-
Cobros y pagos por instrumentos de pasivo financiero		5.105.389	2.193.678
Emisión		9.720.156	5.600.000
Obligaciones y otros valores negociables (+)	10 y 11	6.000.000	4.000.000
Deudas con entidades de crédito (+)		2.200.000	1.600.000
Otras deudas (+)		1.520.156	-
Devolución y amortización de		(4.614.767)	(3.406.322)
Obligaciones y otros valores negociables (-)		-	-
Deudas con entidades de crédito (-)		(3.221.226)	(2.781.370)
Otras deudas (-)		(1.393.541)	(624.952)
EFFECTO DE LAS VARIACIONES DE LOS TIPOS DE CAMBIO		(23.669)	(4.563)
AUMENTO/DISMINUCIÓN NETA DEL EFECTIVO O EQUIVALENTES		(2.180.695)	(7.889.456)
Efectivo o equivalentes al comienzo del ejercicio		12.256.912	21.316.884
Efectivo o equivalentes al final del periodo		10.076.217	13.427.428

Las Notas 1 a 22 adjuntas forman parte integrante del estado de flujos de efectivo correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024.

ORYZON GENOMICS, S.A.

NOTAS EXPLICATIVAS A 30 DE JUNIO DE 2024

1. Actividad

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

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

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

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

La moneda funcional de la Sociedad es el euro. Las operaciones en moneda distinta de la moneda funcional se registran de conformidad con las políticas establecidas en la Nota 4.m.

2. Bases de presentación de los estados financieros intermedios

a) Marco normativo de información financiera

Los estados financieros intermedios, compuestos por el balance de situación, la cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto, el estado de flujos de efectivo y la memoria compuesta por las notas explicativas 1 a 22, se han preparado a partir de los registros contables, habiéndose aplicado las disposiciones legales vigentes en materia contable, en concreto, el Plan General de Contabilidad aprobado por el Real Decreto 1514/2007, de 16 de noviembre y sus modificaciones aprobadas por el Real Decreto 1159/2010, de 17 de septiembre y por el Real Decreto 602/2016, de 2 de diciembre, y por el real decreto 01/2021, de 12 de enero, así como el Código de Comercio, la Ley de Sociedades de Capital y la demás legislación mercantil que le es aplicable, con el objeto de mostrar la imagen fiel del patrimonio, de la situación financiera, de los resultados, de los cambios en el patrimonio neto y de los flujos de efectivo correspondientes al ejercicio.

A efectos de aplicación de las Normas Internacionales de Información Financiera (NIIF), se presentan a continuación los ajustes de reconciliación identificados en el balance de situación a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 y la cuenta de pérdidas y ganancias a 30 de junio de 2024 y 2023.

	30.06.2024	30.06.2023
RESULTADO DEL EJERCICIO (PGC)	(1.040.154)	(568.224)
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	3.156	2.509
<i>Otros gastos de explotación</i>	81.792	79.254
<i>Amortización del inmovilizado</i>	(72.678)	(69.840)
<i>Gastos financieros</i>	(5.958)	(6.905)
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(18.485)	(103.155)
<i>Gastos financieros</i>	(24.418)	(119.144)
<i>Deterioro y resultado por enajenaciones de instrumentos financieros</i>	5.933	15.989
TOTAL AJUSTES NIIF	(15.239)	(100.646)
RESULTADO DEL EJERCICIO (NIIF)	(1.055.483)	(668.870)
	30.06.2024	31.12.2023
PATRIMONIO NETO (PGC)	86.513.209	81.774.637
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	(36.680)	(39.386)
<i>Resultado del periodo</i>	3.156	4.778
<i>Resultados de ejercicios anteriores</i>	(39.836)	(44.614)
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(51.771)	(33.286)
<i>Resultado del periodo</i>	(18.485)	(12.202)
<i>Resultados de ejercicios anteriores</i>	(33.286)	(21.084)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(7.087.084)	(6.665.245)
TOTAL AJUSTES NIIF	(7.175.535)	(6.738.367)
PATRIMONIO NETO (NIIF)	79.337.674	75.036.270

	<u>30.06.2024</u>	<u>31.12.2023</u>
TOTAL ACTIVO (PGC)	110.671.537	106.900.133
<u>ACTIVO NO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	423.949	496.627
<i>Terrenos y construcciones</i>	.423.949	496.627
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(306)	(315)
<i>Otros activos financieros</i>	(306)	(315)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(9.449.443)	(8.886.993)
<u>ACTIVO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	(27.047)	(32.971)
<i>Tesorería</i>	(27.047)	(32.971)
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	-	-
<i>Deudores varios</i>	-	-
<i>Activos por impuesto corriente</i>	-	-
TOTAL AJUSTES NIIF	(9.052.847)	(8.423.652)
TOTAL ACTIVO (NIIF)	101.618.690	98.476.481
	<u>30.06.2024</u>	<u>31.12.2023</u>
TOTAL PASIVO (PGC)	24.158.328	25.125.496
<u>PASIVO NO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	297.050	372.885
<i>Otros pasivos financieros</i>	297.050	372.885
Ajuste por Subvenciones (NIC 20)	(2.362.360)	(2.221.748)
<u>PASIVO CORRIENTE</u>		
Ajuste por Derechos de Uso (NIIF 16)	163.579	163.578
<i>Otros pasivos financieros</i>	163.579	163.578
Ajuste por Instrumentos Financieros (NIIF 9)	24.479	-
<i>Obligaciones y otros valores negociables</i>	24.479	-
TOTAL AJUSTES NIIF	(1.877.312)	(1.685.285)
TOTAL PASIVO (NIIF)	22.281.016	23.440.211

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

b) Principios contables

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

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

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

- La separación de los gastos entre investigación y desarrollo y la evaluación de las fases de los diferentes proyectos considerando la existencia en todo momento de motivos fundados de éxito técnico y teniendo para ello en cuenta el proceso de aprobación regulatoria de la industria en la que opera la Sociedad (nota 4a)
- La vida útil de los activos intangibles y materiales (notas 4a y 4b)
- Evaluación sobre la capacidad de recuperación de determinados activos intangibles, así como la disposición de liquidez suficiente que asegure, de forma razonable, la financiación de las actividades de desarrollo previstas para los próximos doce meses a contar desde la fecha de cierre de los estados financieros adjuntos (nota 4a)
- Deterioro del valor del inmovilizado intangible y material (nota 4c)
- La valoración del valor razonable de los instrumentos financieros derivados implícitos en el programa de financiación (bonos convertibles) descrito en las Notas 10.a y 11.
- Las provisiones de ganancias fiscales futuras que hacen probable la aplicación de activos por impuesto diferido (nota 4h)
- El valor de las provisiones por pagos basados en instrumentos de patrimonio (nota 4l)
- La evaluación de la situación financiera (nota 2h)

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

d) Comparación de la información

La cuenta de pérdidas y ganancias, el estado de cambios en el patrimonio neto y el estado de flujo de efectivo correspondiente al periodo de seis meses finalizado el 30 de junio de 2024 se han elaborado de forma comparativa con los correspondientes al mismo período de seis meses finalizado al 30 de junio de 2023. El balance de situación a 30 de junio de 2024 se presenta de forma comparativa con el de 31 de diciembre de 2023. Asimismo, todas las notas explicativas son comparativas de acuerdo a lo considerado en la elaboración de dichos estados financieros intermedios.

e) Clasificación de las partidas corrientes y no corrientes

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

f) Cambios en estimaciones

En la formulación de los estados financieros intermedios correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024, no se ha producido ningún cambio relevante en relación con las estimaciones significativas aplicadas en la formulación de las cuentas anuales del ejercicio 2023.

g) Cambios de criterios contables

En la elaboración de los estados financieros intermedios correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024, no se han producido cambios de criterio significativos en relación con los aplicados en la formulación de las cuentas anuales del ejercicio 2023.

h) Evaluación de la situación financiera

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en el desarrollo de fármacos y en establecer acuerdos de licencia con compañías farmacéuticas para las últimas fases de desarrollo clínico y comercialización, pudiendo optar a acuerdos de licencia en cualquiera de sus fases previas, sujeto todo ello al éxito técnico de sus estudios. No obstante, a la fecha de cierre de los estados financieros intermedios, la Sociedad no tiene suscritos acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta y en la medida en que no se perciben ingresos de licencia, la Sociedad presenta resultados negativos. En este sentido, y de acuerdo con el modelo de negocio, las pérdidas de explotación para los primeros seis meses de los ejercicios 2024 y 2023 han ascendido a 2.404.360 y 2.471.074 euros, respectivamente y las pérdidas netas en dichos periodos han ascendido a 1.040.154 y 568.224 euros respectivamente.

Dicha situación, habitual en el sector de compañías biofarmacéuticas en etapa clínica en que opera la sociedad a nivel global, se mantendrá previsiblemente en la medida que la Sociedad no alcance acuerdos de licencia o de *partnership* con terceros, por lo que el éxito técnico de sus estudios sujeto a la obtención de las pertinentes aprobaciones de las agencias reguladoras es un factor crítico a considerar.

A 30 de junio de 2024 la Sociedad presenta un fondo de maniobra negativo por importe de 732.532 euros (negativo de 2.138.330 euros a 31 de diciembre de 2023). No obstante, es relevante indicar que dentro del pasivo corriente figuran las partidas de obligaciones y otros valores negociables y derivados por importes de 4.750.920 y 109.710 euros cancelables contra patrimonio neto, al corresponder a un programa de bonos convertibles. De excluir estos saldos del cálculo del fondo de maniobra a 30 de junio de 2024, este sería positivo por importe de 4.128.098 euros. Dicha situación viene condicionada por el empleo de los flujos de financiación obtenidos por la Sociedad para financiar sus proyectos de desarrollo, contabilizados en el epígrafe “Inmovilizado intangible” del activo no corriente del balance de situación adjunto.

No obstante, existen factores mitigantes a esta incertidumbre derivada de la situación anteriormente descrita y que han sido considerados en la formulación de los estados financieros intermedios, como la reducción de necesidades de inversión al haber finalizado el ensayo clínico PORTICO ya contemplado en el presupuesto para el ejercicio 2014 y aprobado por los Administradores que se referencian en la Nota 6, efectivo y otros activos líquidos equivalentes por importe de 10.076.217 euros, y un programa de emisión de bonos convertibles suscritos entre la Sociedad y un tercero (Notas 10.a y 11).

3. Aplicación del resultado

El 28 de junio de 2024 la Junta General de Accionistas aprobó la aplicación del resultado del ejercicio 2023, consistente en destinar las pérdidas obtenidas de 3.352.943 euros a resultados negativos de ejercicios anteriores.

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

4. Normas de registro y valoración

Las principales normas de registro y valoración utilizadas para la formulación de los estados financieros intermedios son los siguientes:

a) Inmovilizado intangible

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

a.1) Gastos de investigación y desarrollo

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

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

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

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

- La asignación, imputación y distribución temporal de los costes de cada proyecto deben estar claramente establecidas.
- En todo momento deben existir motivos fundados de éxito técnico en la realización del proyecto, teniendo en consideración el proceso de aprobación por parte de las entidades reguladoras, tanto para el caso en que la empresa tenga la intención de su explotación directa, como para el de la venta a un tercero del resultado del proyecto una vez concluido, si existe mercado.

- La rentabilidad económico-comercial del proyecto debe estar razonablemente asegurada.
- La financiación de los distintos proyectos debe estar razonablemente asegurada para completar la realización de los mismos. Además, debe estar asegurada la disponibilidad de los adecuados recursos técnicos o de otro tipo para completar el proyecto y para utilizar o vender el activo intangible.
- Debe existir una intención de completar el activo intangible en cuestión, para usarlo o venderlo.

Para ello, se aplican las métricas estándar que permiten evaluar los riesgos tecnológicos de las diferentes fases de desarrollo y establecer de forma razonable y fundada una previsión de éxito técnico y económico-comercial. Teniendo en cuenta el modelo de negocio de la Sociedad, las estimaciones se efectúan de forma separada para cada molécula, no obstante, cuando una molécula puede tener la consideración de back-up con respecto a otra, esta puede ser también considerada conjuntamente a efectos de determinación de su valor recuperable (i.e. ORY-3001 con respecto a ORY-1001)

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

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

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

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

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

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

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

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

Adicionalmente, en el caso de que existan dudas razonables sobre el éxito técnico o la rentabilidad económico-comercial del proyecto de desarrollo, es decir que la viabilidad del proyecto está comprometida, si se desestima la continuación del proyecto si la financiación del proyecto para completar su realización no se encuentra razonablemente asegurada sin que la sociedad no determine un proceso de licencia o venta, o si el valor neto contable del proyecto supera su valor recuperable en cuanto a las expectativas de generación futura de ingresos, se producirá un deterioro sobre los importes registrados en el activo imputándose directamente a pérdidas del ejercicio.

a.2) Propiedad industrial

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

a.3) Aplicaciones informáticas

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

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

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

b) Inmovilizado material

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

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

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

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

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

Elemento	Porcentaje aplicado
Maquinaria genómica	6,7 - 15%
Ustillaje	12,5 - 20%
Mobiliario	5%
Equipos para proceso de la información	8 - 25%
Otro inmovilizado material	12,5 - 15%

Adicionalmente se aplican las siguientes normas particulares:

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

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

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

c) Deterioro de valor del inmovilizado intangible y material

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

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

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

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

d) Arrendamientos

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

Arrendamientos operativos

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

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

e) Instrumentos financieros

e.1) Activos financieros

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

e.1.1) Activos financieros a coste amortizado

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

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

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

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

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

e.1.2) Activos financieros a coste

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

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

e.2) Pasivos financieros a coste amortizado:

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

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

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

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

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

e.3) Pasivos financieros a valor razonable con cambios en la cuenta de pérdidas y ganancias:

En esta categoría se incluyen los instrumentos financieros derivados, siempre que no sea un contrato de garantía financiera ni que este haya sido designado como instrumento de cobertura.

Se valoran inicialmente al valor razonable de la contraprestación recibida, ajustada por los costes de la transacción directamente atribuibles. Después del reconocimiento inicial los pasivos financieros comprendidos en esta categoría se valorarán a valor razonable con cambios en la cuenta de pérdidas y ganancias.

El pasivo financiero registrado en esta categoría se trata de un derivado implícito (opción de conversión en acciones de la Sociedad) en relación con un programa de emisión de bonos convertibles suscritos entre la Sociedad y un tercero (Notas 10.a y 11). El derivado implícito es segregable del resto del contrato anfitrión y, por ende, debe realizarse una valoración independiente presentándose en el balance de manera separada del resto del contrato y registrando las variaciones en el valor razonable del derivado en la cuenta de pérdidas y ganancias.

Para la medición del valor razonable del pasivo financiero registrados a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 la Sociedad ha utilizado para los programas de bonos convertibles del año 2023 y 2022, el Modelo de Black Scholes como una opción “call spread”, y como una “put” a vencimiento respectivamente. La diferencia entre los valores razonables a cierre (o a cierre e inicio) se registrará en la cuenta de pérdidas y ganancias ya que, al tratarse de opciones emitidas, no se puede registrar en una relación de cobertura. Para la valoración de las opciones “call spread” y “put”, la Sociedad ha empleado los siguientes inputs de mercado: i) la cotización de cierre del precio spot de la Sociedad, ii) el strike Price indicado en el programa de emisión, iii) la curva libre de riesgo ESTR (por sus siglas en inglés, Euro-Short Term Rent) empleada ampliamente en el mercado en el caso de derivados financieros OTC (por sus siglas en inglés, Over the Counter) colateralizados; y iv) la cotización del precio spot de la compañía al cierre del mercado, el promedio de las

volatilidades históricas anualizadas de los retornos diarios de los últimos cinco años para una ventana de un mes, con respecto al programa de bonos que suscribió la Sociedad con un tercero en el año 2023, y una ventana de un año para el programa de bonos que suscribió la Sociedad con un tercero en el año 2022.

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

e.4) Instrumentos de patrimonio propio

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

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

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

f) Existencias

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

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

g) Subvenciones, donaciones y legados recibidos

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

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

- Se imputan como ingresos del ejercicio si son concedidos para asegurar una rentabilidad mínima o compensar los déficits de explotación.
- Si son destinadas a financiar déficits de explotación de ejercicios futuros, se imputan como ingresos de dichos ejercicios.

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

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

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

Asimismo, los préstamos con entidades públicas sin interés o con intereses inferiores al tipo de mercado, reconocen una subvención en el patrimonio neto del balance minorada por el efecto impositivo. El efecto impositivo se reconoce en el Balance en el epígrafe de pasivos por impuesto diferido. Los tipos de interés utilizados en el reconocimiento de subvenciones implícitas para los préstamos históricos anteriores a 31 de diciembre de 2017 corresponden a una tasa del 6,42%; para los préstamos correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018 al 2,57%, y para los préstamos concedidos entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020 al 2,35%. En el año 2021, el año 2022 y el año 2023 no se han reconocido préstamos nuevos con entidades públicas sin interés o con intereses inferiores al tipo de mercado. En el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2024 se han desembolsado préstamos que fueron otorgados en el año 2023 con una tasa del 3,06%

Atendiendo al fondo de las operaciones, el tratamiento de dichos préstamos a tipo de interés cero o inferior a mercado, ponen de manifiesto una subvención por diferencia entre el importe recibido y el valor razonable de la deuda determinada y el reconocimiento por separado del importe correspondiente a pasivos por impuestos diferidos.

Subvenciones de carácter reintegrables: Se contabilizan inicialmente como pasivos del balance y se traspan a patrimonio neto o a cuenta de pérdidas y ganancias, según su carácter, en el momento en que dejan de ser reintegrables.

h) Impuesto sobre beneficios

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

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

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

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

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

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

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

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

i) Provisiones y contingencias

Las provisiones y contingencias se establecen según los siguientes criterios:

i.1) Provisiones

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

i.2) Pasivos contingentes

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

Los estados financieros intermedios recogen como provisiones los pasivos relevantes, que resultan indeterminados respecto a su importe o a la fecha en que se cancelarán, cuando se estima que la probabilidad de que la obligación a atender es mayor que la probabilidad de no tener que atender la obligación, y se registran por el valor actual de la mejor estimación posible del importe necesario para cancelar o transferir a un tercero la obligación. Los pasivos contingentes no se reconocen en los estados financieros intermedios, sino que de ser relevantes se informa sobre los mismos en las notas de la memoria.

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

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

j) Transacciones entre partes vinculadas

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

k) Ingresos y gastos

Los ingresos y gastos se registran cuando se produce la corriente real de bienes o servicios que los mismos representan, con independencia del momento en que se produzca la corriente monetaria o financiera derivada de ellos.

Los ingresos ordinarios procedentes de la venta de bienes y de la prestación de servicios se valoran por el importe monetario recibido o, en su caso, por el valor razonable de la contraprestación recibida, o que se espera recibir, y que salvo evidencia en contrario será el precio acordado deducido cualquier descuento, impuestos y los intereses incorporados al nominal de los créditos. Se incluirá en la valoración de los ingresos la mejor estimación de la contraprestación variable cuando no se considera altamente probable su reversión.

El reconocimiento de los ingresos se produce cuando (o a medida que) se produce la transferencia al cliente del control sobre los bienes o servicios comprometidos.

Los ingresos derivados de compromisos que se ejecutan en un momento determinado se registran en esa fecha, contabilizando como existencias los costes incurridos hasta ese momento en la producción de los bienes o servicios.

Ingresos por prestación de servicios

Los ingresos reconocidos a lo largo del tiempo, por corresponder a bienes o servicios cuyo control no se transfiere en un momento del tiempo, se valoran considerando el grado de realización de la prestación a la fecha de balance, siempre y cuando se disponga de información razonablemente fiable para realizar la medición del grado de realización. En caso contrario solo se reconocerán ingresos en un importe equivalente a los costes incurridos que se espera que sean razonablemente recuperados en el futuro.

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

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

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

1) Pagos basados en instrumentos de patrimonio

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

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

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

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

m) Transacciones en moneda extranjera

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

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

n) Estado de flujos de efectivo

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

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

o) Elementos patrimoniales de naturaleza medioambiental

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

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

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

p) Partidas corrientes y no corrientes

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

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

5. Inmovilizado material

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

Coste	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Saldo al 31.12.22	1.643.612	1.075.117	2.718.729
Entradas	-	-	-
Salidas	(22.490)	-	(22.490)
Saldo al 31.12.23	1.621.122	1.075.117	2.696.239
Entradas	-	-	-
Salidas	-	-	-
Saldo al 30.06.24	1.621.122	1.075.117	2.696.239

La variación de la amortización acumulada es la siguiente:

Amortización Acumulada	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Saldo al 31.12.22	(1.471.704)	(635.602)	(2.107.306)
Dotaciones a la amortización	(34.482)	(95.653)	(130.135)
Bajas	22.490	-	22.490
Saldo al 31.12.23	(1.483.696)	(731.255)	(2.214.951)
Dotaciones a la amortización	(16.777)	(45.909)	(62.686)
Bajas	-	-	-
Saldo al 30.06.24	(1.500.473)	(777.164)	(2.277.637)

El valor neto contable del inmovilizado material es el siguiente:

Neto	Instalaciones técnicas y maquinaria	Otro inmovilizado	Total
Coste 31.12.23	1.621.122	1.075.117	2.696.239
Amortización acumulada	(1.483.696)	(731.255)	(2.214.951)
Neto 31.12.23	137.426	343.862	481.288
Coste 30.06.24	1.621.122	1.075.117	2.696.239
Amortización acumulada	(1.500.473)	(777.164)	(2.277.637)
Neto 30.06.24	120.649	297.953	418.602

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2023 y el 30 de junio de 2024 no se han producido pérdidas correspondientes a bajas de elementos de inmovilizado.

El valor de los elementos del inmovilizado material que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 30 de junio de 2024 y 31 de diciembre de 2023 asciende a 1.569.873 y 1.554.166 euros, respectivamente.

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 no existían compromisos relevantes de inversión de activos materiales.

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 los activos se encuentran asegurados y cubiertos con respecto a contenido (incendio y prestaciones complementarias) por un valor máximo de 2.859 miles de euros.

6. Inmovilizado intangible

Los saldos y variaciones de los valores brutos son:

Coste	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Saldo al 31.12.22	78.614.012	-	184.491	420.317	79.218.820
Entradas	13.812.479	-	-	262.761	14.075.240
Traspasos	379.133	-	-	(379.133)	-
Salidas	-	-	-	-	-
Saldo al 31.12.23	92.805.624	-	184.491	303.945	93.294.060
Entradas	3.986.697	-	-	94.604	4.081.301
Traspasos	120.629	-	-	(120.629)	-
Salidas	-	-	-	-	-
Saldo al 30.06.24	96.912.950	-	184.491	277.920	97.375.361

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

Amortización acumulada	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Saldo al 31.12.22	(3.291.715)	-	(84.389)	-	(3.376.104)
Dotación a la amortización	-	-	(22.749)	-	(22.749)
Salidas	-	-	-	-	-
Saldo al 31.12.23	(3.291.715)	-	(107.138)	-	(3.398.853)
Dotación a la amortización	-	-	(11.266)	-	(11.266)
Salidas	-	-	-	-	-
Saldo al 30.06.24	(3.291.715)	-	(118.404)	-	(3.410.119)

El valor neto contable del inmovilizado intangible es el siguiente:

Neto	Desarrollo	Patentes, licencias, marcas y similares	Aplicaciones informáticas	Otro Inmov. Intangible	Total
Coste al 31.12.23	92.805.624	-	184.491	303.945	93.294.060
Amortización 31.12.23	(3.291.715)	-	(107.138)	-	(3.398.853)
Neto al 31.12.23	89.513.909	-	77.353	303.945	89.895.207
Coste al 30.06.24	96.912.950	-	184.491	277.920	97.375.361
Amortización 30.06.24	(3.291.715)	-	(118.404)	-	(3.410.119)
Neto al 30.06.24	93.621.235	-	66.087	277.920	93.965.242

En el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2024, y en el ejercicio 2023, dentro del epígrafe “Otro Inmovilizado intangible”, se recogen los importes correspondientes a anticpos realizados del inmovilizado intangible relativos a Desarrollo.

Durante los primeros seis meses del ejercicio 2024 y 2023 no ha habido bajas de inmovilizado intangible que hayan generado resultado alguno en la cuenta de pérdidas y ganancias.

El valor de los elementos del inmovilizado intangible que se encuentran totalmente amortizados y en uso a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 ascienden a 3.342 miles de euros.

a) Gastos de desarrollo

El detalle del movimiento de las líneas de desarrollo, que incluye el importe activado y las amortizaciones practicadas en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 es el siguiente:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.23	Altas y traspasos	Baja	Deterioro	Amortización	Saldo neto 30.06.24
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	61.989.457	1.591.531	-	-	-	63.580.988
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	6.710.227	34.278	-	-	-	6.744.505
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	20.814.225	2.481.517	-	-	-	23.295.743
Total	89.513.909	4.107.326	-	-	-	93.621.235

El detalle del movimiento de las líneas de desarrollo en el ejercicio 2023 es el siguiente:

Líneas de desarrollo	Saldo neto 31.12.22	Altas y traspasos	Baja	Deterioro	Amortización	Saldo neto 31.12.23
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	53.354.259	8.635.198	-	-	-	61.989.457
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	6.631.957	78.270	-	-	-	6.710.227
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	15.336.081	5.478.144	-	-	-	20.814.225
Total	75.322.297	14.191.612	-	-	-	89.513.909

En la formulación de los estados financieros intermedios correspondientes a los primeros seis meses del 2024 y el ejercicio 2023, se ha mantenido el criterio de no capitalizar los gastos de investigación y se han aplicado los criterios de capitalización indicados en nota 4.a.1.

A continuación, se presentan los gastos de desarrollo reconocidos en balance a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023, por proyecto y fases a la que corresponden:

Proyectos de desarrollo a 30 de junio de 2024

PROYECTO (Importes en euros)	INVESTIGACION (anterior a la Preclínica)	DESARROLLO		TOTAL (Investigación y desarrollo)
		(Preclínica)	(Clínica)	
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	-	11.013.667	52.567.321	63.580.988
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	-	6.744.505	-	6.744.505
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	-	23.295.743	23.295.743
Total	-	17.758.172	75.863.063	93.621.235

Proyectos de desarrollo a 31 de diciembre de 2023

PROYECTO (Importes en euros)	INVESTIGACION (anterior a la Preclínica)	DESARROLLO		TOTAL (Investigación y desarrollo)
		(Preclínica)	(Clínica)	
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	-	11.013.667	50.975.789	61.989.457
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	-	6.710.227	-	6.710.227
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	-	-	20.814.226	20.814.226
Total	-	17.723.894	71.790.015	89.513.909

El deterioro y amortización de los bienes intangibles se determina de acuerdo con lo establecido en las nota 4.c)

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

b) Programa de fármacos epigenéticos contra enfermedades del Sistema Nervioso (VAFIDEMSTAT ORY-2001).

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

Dentro de nuestra plataforma epigenética, se desarrollan diferentes enfoques y aproximaciones con el objeto de lograr moléculas terapéuticas en diferentes indicaciones. Así, dentro del programa en SNC (Sistema Nervioso Central), buscamos demostraciones que nuestras moléculas, y particularmente nuestro fármaco candidato vafidemstat (ORY-2001), mejore los síntomas cognitivos y/o comportamentales en diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Vafidemstat (ORY-2001) es un inhibidor de la Demetilasa Específica 1 de Lisinas (LSD1) optimizado para su uso en enfermedades del sistema nervioso. Es una pequeña molécula con buenas propiedades farmacológicas, es biodisponible por vía oral y tiene una capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica remarcable, con un buen perfil de seguridad y selectividad. En 2016 el estudio de Fase I de vafidemstat (ORY-2001) recibió la aprobación de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Este Ensayo de Fase I permitió evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de vafidemstat en 110 individuos sanos jóvenes y de edad avanzada.

Los resultados de este estudio de Fase I fueron publicados en la revista médica internacional CNS Drugs, en un artículo titulado "First-in-human randomized trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the KDM1A inhibitor vafidemstat". En los años sucesivos la compañía ha realizado ensayos clínicos adicionales, de Fase II, que han permitido determinar que el fármaco es bien tolerado en más de 400 sujetos de diferentes perfiles de edad y estado general y con duraciones de tratamiento de hasta 2 años de duración.

Agresividad y otros trastornos de la conducta

Las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas comparten en muchos casos manifestaciones o dimensiones patológicas comunes como la agresividad, la apatía, la desconexión social o la depresión. Vafidemstat ha mostrado en diversos modelos animales un potente efecto neurológico que se traduce en una fuerte reducción de la agresividad exacerbada, un incremento de la sociabilidad y una reducción de la evitación social. Otros equipos investigadores independientes que exploran diferentes modelos animales de enfermedades psiquiátricas como el autismo o la esquizofrenia (ver apartado Medicina de precisión) han mostrado efectos similares en diversos modelos animales con otros inhibidores de LSD1.

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

La compañía espera publicar los datos obtenidos en este estudio REIMAGINE en una revista científica especializada próximamente

La Sociedad llevó a cabo un segundo ensayo clínico en agresividad, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA), denominado REIMAGINE-AD. Fue un estudio de Fase IIa para determinar el efecto de vafidemstat sobre la agresividad en pacientes con EA en estadio moderado o severo. En este estudio, la duración de tratamiento inicialmente prevista era de dos meses, pero siguiendo la recomendación de los investigadores clínicos se modificó posteriormente la duración inicialmente prevista de 2 meses a 6 meses con el objeto de determinar no solo el posible efecto del fármaco en la agresividad sino también en otros dominios de la enfermedad que se presentan en este estadio avanzado. Esta modificación fue aprobada por la Agencia Española del Medicamento.

La compañía presentó los datos finales de este estudio en la 15ª Conferencia Internacional sobre Enfermedades de Alzheimer y Parkinson y trastornos neurológicos relacionados, AD/PD-2021, de marzo de 2021 a través de un poster en formato electrónico titulado “REIMAGINE-AD: VAFIDEMSTAT MUESTRA EFICACIA EN LA AGITACIÓN Y AGRESIÓN RELACIONADAS CON EL ALZHEIMER DESPUÉS DE 12 MESES”. Vafidemstat mostró una mejora clínica significativa en las diversas escalas clínicas de agitación/agresión después de los 6 meses de tratamiento inicialmente programados, como se informó anteriormente en la conferencia AAT-AD/PD 2020.

Trastorno Límite de la Personalidad – Ensayo PORTICO

A la vista de los resultados positivos obtenidos en el ensayo REIMAGINE, la sociedad se propuso llevar a cabo un estudio clínico de Fase IIb para evaluar vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP). Este estudio, denominado PORTICO, recibió la aprobación en España de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) en noviembre de 2020, y ha sido recientemente completado. PORTICO era un ensayo de Fase IIb global, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con vafidemstat en pacientes con TLP con agitación/agresividad. El ensayo tenía dos objetivos primarios independientes: reducir la agitación y agresividad de los pacientes, y la mejora global de la enfermedad. A falta de un criterio de valoración regulatorio bien establecido para TLP, el ensayo investigó varios criterios de valoración secundarios y exploratorios para determinar mejoras generales en la gravedad de la enfermedad, así como reducciones en los niveles de agitación-agresividad, ansiedad, depresión y deterioro cognitivo. El ensayo también investigó el impacto sobre la ideación suicida y exploró varios biomarcadores correlativos. Un objetivo importante de PORTICO era identificar los potenciales criterios de valoración clínicos de eficacia a utilizar en un futuro ensayo de Fase III registracional. El ensayo incluyó centros en Europa (España, Alemania, Bulgaria, Serbia) y EE.UU y reclutó un total de 210 pacientes, divididos en dos brazos. El ensayo contemplaba un análisis intermedio preespecificado con la FDA para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar la eficacia..

La Sociedad anunció en el mes de marzo de 2023 el resultado positivo del análisis intermedio planificado y preespecificado de este ensayo PORTICO. Estos resultados fueron determinados por un Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC) que se reunió el jueves 30 de marzo de 2023. Basándose en el análisis provisional planificado de los primeros 90 participantes que completaron al menos dos tercios del tratamiento, se determinó que el ensayo era No-fútil. Basándose en los datos de eficacia y seguridad, el Comité Independiente de Supervisión de Datos recomendó la continuación del ensayo sin modificaciones ni necesidad de incrementar el número inicialmente planeado de pacientes a reclutar.

La Sociedad anunció la finalización del reclutamiento de pacientes en julio de 2023 y completó el seguimiento de todos los pacientes (última visita del último paciente) en noviembre de 2023.

Durante el transcurso del ensayo PORTICO, la Sociedad presentó datos preliminares de seguridad agregados y ciegos en diferentes foros, incluyendo en la 10ª Conferencia Europea de Salud Mental (ECMH) en septiembre de 2022 y en el 36º congreso del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) en octubre de 2023.

La compañía reportó en enero de 2024 los resultados (*topline results*) de PORTICO. 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 ($p = 0,042$), con una reducción relativa observada en el grupo tratado con vafidemstat con respecto al grupo placebo del 28,9%. Se alcanzó también 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 ($p = 0,026$), con una reducción relativa observada en el grupo tratado con vafidemstat con respecto al grupo placebo del 46,7%. Los resultados de todos los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios 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. Vafidemstat fue seguro y bien tolerado. Los acontecimientos adversos (AA) fueron en general coherentes con el perfil de seguridad de vafidemstat observado hasta la fecha, sin nuevos hallazgos en materia de seguridad. En base a los resultados de eficacia y seguridad obtenidos, Oryzon ha solicitado a la FDA una reunión de final de Fase II para discutir los planes para un estudio de Fase III registracional para el tratamiento del TLP.

La compañía presentará los datos finales de PORTICO en una presentación oral en la 37ª conferencia anual del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), que se celebrará del 21 al 23 de septiembre de 2024 en Milán, Italia. Tras esta presentación oral en la conferencia ECNP, los resultados serán publicados posteriormente en una revista médica especializada.

Esquizofrenia - ensayo EVOLUTION

La Sociedad está explorando también vafidemstat para el tratamiento de la esquizofrenia. La compañía recibió en julio de 2021 la aprobación de la AEMPS para llevar a cabo el estudio EVOLUTION, un estudio clínico de Fase IIb, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat como tratamiento para los síntomas negativos y cognitivos en pacientes con esquizofrenia. El ensayo incluye múltiples criterios de valoración primarios y secundarios centrados en los síntomas negativos y positivos, así como en la cognición. El ensayo se lleva a cabo en diversos hospitales en España y planea incluir a 100 pacientes en total, 50 pacientes en cada brazo. El ensayo contempla un análisis intermedio para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar eficacia. La Sociedad anunció la inclusión del primer paciente en este ensayo clínico en noviembre de 2021. El ensayo está en marcha y reclutando pacientes de forma activa.

Medicina de precisión

Publicaciones recientes muestran que subpoblaciones de pacientes con enfermedades del SNC como esquizofrenia o trastorno del espectro autista que portan mutaciones específicas causantes de estas enfermedades, así como pacientes con ciertas enfermedades monogénicas como el síndrome de Kabuki pueden ser objeto de una terapia dirigida (“medicina de precisión”) con inhibidores de LSD1.

Así, investigadores de la Columbia University de Nueva York (EE.UU.) demostraron la implicación de LSD1 en ciertos tipos de esquizofrenia ligados a la deficiencia en un gen llamado *setd1a*. Usando modelos de ratón KO-inducible, inhibidores de LSD1 desarrollados por Oryzon eran capaces de revertir las malformaciones neuronales en neuronas de la corteza prefrontal restituyendo las ramificaciones axonales y recuperando el comportamiento normal y la memoria-ejecutiva (working memory) del animal. En 2020 la Sociedad anunciaba el inicio de una colaboración en medicina de precisión en esquizofrenia con investigadores de la Universidad de Columbia en Nueva York, los Dres. Joseph Gogos, Sander Markx y Jeffrey Lieberman. La colaboración consta de dos partes: profundizar en la caracterización preclínica de la posible acción terapéutica sobre *setd1a* con inhibidores de LSD1; y realizar una exhaustiva caracterización psicométrica funcional de individuos portadores de mutaciones en el gen *setd1a*. El grupo de Psiquiatría de Precisión de Columbia ha llevado a cabo un estudio piloto para caracterizar el perfil psicométrico de 60 individuos para determinar sus diferentes grados de deterioro cognitivo. Este estudio servirá para informar sobre la posibilidad de actuar sobre la proteína reguladora SETD1A mediante la inhibición de LSD1 y sobre los mejores criterios de valoración para un posible futuro estudio clínico con vafidemstat para tratar trastornos psiquiátricos asociados a deficiencias en SETD1A.

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

Durante el mes de junio de 2020 la sociedad anunció el inicio de una colaboración con el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz de Madrid en medicina de precisión con vafidemstat en pacientes con el Síndrome Phelan-McDermid (PMS, por sus siglas en inglés). Bajo esta colaboración se ha llevado a cabo una caracterización de la situación funcional basal cognitiva y comportamental de pacientes de PMS con mutaciones en el gen *shank-3* caracterizados previamente por INGEMM, como estudio previo para la realización de un potencial estudio clínico con vafidemstat en estos pacientes. Dicho estudio ha finalizado con resultados muy informativos que permiten definir distintas subpoblaciones de pacientes afectados por PMS en función de sus características funcionales. Dichos resultados fueron presentados en 2022 en el Congreso Internacional de Autismo (ICA 2022) y se está preparando un artículo científico que se espera enviar a una revista especializada para su publicación en 2024. En abril de 2021 la Sociedad anunció el inicio de una colaboración preclínica sobre autismo con investigadores del Centro Seaver de Investigación y Tratamiento del Autismo en la Facultad de Medicina Icahn en el Hospital Mount Sinai dirigida por el Dr. Joseph Buxbaum. Esta colaboración, finalizada en 2023, ha explorado la validez de un nuevo modelo experimental de ratones heterocigotos y los efectos de vafidemstat en el Centro Seaver para el Autismo, un centro de referencia mundial, por el equipo del Dr. Buxbaum, director del Centro.

La literatura científica ha demostrado también que la inhibición de LSD1 puede compensar los efectos de una serie de fallos genéticos que se producen en el Síndrome de Kabuki (SK) y en otros trastornos del SNC. En el SK de tipo I, la pérdida de un alelo del gen *KMT2D* produce un estado de hipometilación en la cromatina de las células neuronales y un programa transcripcional aberrante. Investigadores de la Universidad Johns Hopkins, utilizando un modelo de ratón de SK con un alelo del gen *kmt2d* mutado, han demostrado recientemente que el número de marcas de metilo de histonas en el hipocampo está significativamente disminuido en estos animales con SK, pero cuando se les trata con un inhibidor de LSD1, las marcas de metilo de histonas del hipocampo se recuperan hasta niveles casi normales. Es de destacar que esta normalización de las marcas de metilación de histonas en el hipocampo también se correlacionó con efectos morfológicos y

funcionales. La deficiencia de neurogénesis en el hipocampo fue rescatada y los defectos de elongación y ramificación de las neuronas del hipocampo también fueron restaurados. Finalmente, la correlación a nivel morfológico tuvo también una traducción en mejoras funcionales como la recuperación de los déficits de aprendizaje visuoespacial y de memoria y el rescate de las deficiencias inmunológicas en estos animales SK *kmt2d* (+/-).

Oryzon está ultimando el diseño del protocolo de un nuevo ensayo clínico con vafidemstat en SK con líderes de opinión, expertos regulatorios en enfermedades raras y otros expertos. Este ensayo de Fase I/II, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para explorar la seguridad y la eficacia de vafidemstat para mejorar diversas deficiencias descritas en pacientes con SK. Tenemos previsto iniciar un diálogo con la FDA para asegurarnos de que incluimos en el diseño del ensayo las opiniones del organismo regulador. Esperamos solicitar el IND a la FDA para este ensayo clínico en el futuro próximo sujeto a la captación de recursos adicionales. El ensayo se realizaría en varios hospitales de Estados Unidos y posiblemente en Europa.

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

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

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

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

La compañía llevó a cabo un estudio de Fase I/IIa con dosis múltiples ascendentes para determinar la seguridad, tolerabilidad y comportamiento farmacológico preliminar de la molécula en pacientes de leucemia aguda. En la Fase I de este estudio, en 27 pacientes, se determinó que el fármaco era bien tolerado y se observaron varias mejoras hematológicas incluso en dosis bajas, incluida una remisión completa del tipo CRi. En la Fase de expansión del estudio (Fase IIa) se trataron 14 pacientes con leucemias de tipo M6 y MLLr; en ambos casos se pudo ver fenómenos de diferenciación a nivel molecular y celular, además pudieron observarse tres casos de remisión medular parcial y 4 casos de estabilización de la enfermedad. Estos datos fueron presentados por la compañía en diciembre de 2016 en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH-2016) y han sido publicados en un artículo científico en la revista médica internacional *Journal of Clinical Oncology* titulado "First-in-Human Phase I Study of Iadademstat (ORY-1001): A First-in-Class Lysine-Specific Histone Demethylase 1A Inhibitor, in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia". Este estudio es de relevancia porque las opciones de tratamiento actuales en la LMA no curan a la mayoría de los pacientes, en particular a los que no son aptos para la quimioterapia intensiva, y se requieren terapias novedosas.

La Sociedad continua con el desarrollo clínico de la molécula en dos indicaciones, LMA y cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP).

En LMA, la Sociedad llevó a cabo un ensayo de Fase IIa (ensayo ALICE) para explorar la combinación de iadademstat con azacitidina en pacientes de AML ancianos no elegibles para la quimioterapia convencional. ALICE era un ensayo abierto que se realizó en España, en 8 centros, y que reclutó los 36 pacientes previstos. La compañía presentó los datos finales de ALICE en la Conferencia de la Sociedad Americana de Hematología, ASH-2022, en diciembre de 2022 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”. La combinación de iadademstat con azacitidina mostró un buen perfil de seguridad. Las señales de eficacia clínica fueron robustas, con una tasa de respuestas objetivas (ORR) del 81% (en 22 de 27 pacientes evaluables); de estos, el 64% fueron remisiones completas (14CR/CRi) y el 36% remisiones parciales (8 PR). Con tasas de respuesta históricas del 28% en esta población cuando se trata solamente con azacitidina, estos resultados sugieren una fuerte sinergia entre iadademstat y azacitidina cuando se usan en combinación. 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 duración de las respuestas observadas fue prolongada, con un 68% de CR/CRi con duraciones de más de 6 meses. Tres pacientes permanecieron en el estudio durante más de 1 año, 2 pacientes durante más de 2 años, y 1 paciente durante más de 3 años. Una vez finalizado el estudio, algunos pacientes continúan bajo medicación por criterio compasivo después de 3 y 4 años del inicio del tratamiento. La dosis de iadademstat recomendada para futuros estudios en combinación con azacitidina se ha definido como 90 ug/m²/d. 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). Los resultados finales de ALICE han sido recientemente publicados en la revista *Lancet Haematology*, una revista especializada internacional de primer nivel y con gran índice de impacto (JIF de 24.7).

La LMA en recurrencia/refractaria (R/R) representa una necesidad médica insatisfecha muy alta, con muy pocos tratamientos aprobados. Muchos de estos pacientes se colocan en ensayos clínicos. Entre las diferentes subpoblaciones R/R, los pacientes con mutaciones FLT3 son de particular interés ya que ocurren en aprox. 30% de los casos de LMA y es un marcador de mal pronóstico con mayor riesgo de recaída, menor supervivencia libre de enfermedad, menor SG a pesar de la introducción de inhibidores de FLT3. La combinación de gilteritinib con iadademstat tiene un fuerte fundamento clínico, habiendo mostrado una sinergia notable en estudios preclínicos.

La Sociedad ha continuado el desarrollo de iadademstat en LMA con FRIDA (NCT05546580), un estudio multicéntrico en abierto de fase Ib para investigar la eficacia y seguridad de iadademstat en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas previas de tratamiento. Los objetivos primarios del estudio son evaluar la seguridad y tolerabilidad de iadademstat en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA R/R con mutación FLT3 y establecer la Dosis Recomendada para la Fase 2 (RP2D) para esta combinación. Los objetivos secundarios del estudio incluyen la evaluación de la eficacia del tratamiento, medida como la tasa de remisión completa y remisión completa con recuperación hematológica parcial (CR/CRh), la duración de las respuestas (DoR) y la evaluación de la enfermedad residual medible (MRD).

FRIDA se lleva a cabo en 10-15 centros en EE.UU, incluyendo el Massachusetts General Hospital, Johns Hopkins University School of Medicine y Mount Sinai Hospital entre otros. El estudio prevé reclutar hasta aproximadamente 45 pacientes, y en caso de resultados positivos, la Compañía y la FDA han acordado realizar una reunión para discutir el mejor plan para seguir desarrollando esta combinación para esta población de pacientes con LMA tan necesitada de tratamientos nuevos.

Tras obtener la aprobación por la FDA en 2022 para la realización de este ensayo FRIDA, financiado por la Sociedad, hemos realizado la apertura formal de diversos hospitales participantes en este estudio que en la actualidad se realiza únicamente en EE.UU. FRIDA se halla en la actualidad en fase de reclutamiento. La compañía ha finalizado el reclutamiento de las dos primeras cohortes y está incluyendo pacientes adicionales de una tercera cohorte de acuerdo con el protocolo aprobado por la FDA. La compañía presentó recientemente resultados preliminares de este ensayo en el Congreso de la Sociedad Europea de hematología (EHA-2024), celebrado en Madrid del 13 al 16 de junio. La combinación de iadademstat y gilteritinib fue segura y bien tolerada, sin notificaciones de toxicidades limitantes de la dosis (DLT por sus siglas en inglés) en el periodo de evaluación de DLT de 28 días en las dos primeras cohortes: cohorte inicial (n=6, iadademstat 100 µg) y cohorte DL-1 (n=7, iadademstat 75 µg). No se produjeron acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) inesperados. Se observó una actividad antileucémica alentadora, con 9 de 13 pacientes (69%) logrando la eliminación de blastos de la médula ósea en el primer ciclo. Cinco de 13 pacientes (38%) alcanzaron una remisión completa (RC), remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh) o remisión completa con recuperación incompleta del hemograma (RCi). Cabe destacar que 11 de los 13 pacientes eran refractarios a regímenes de tratamiento estándar previos, incluidos venetoclax, regimen 7+3 y midostaurina. Dos pacientes han sido sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas. La recuperación del recuento plaquetario ha sido lenta en la mayoría de los pacientes, lo que ha limitado hasta ahora una transición rápida del estado morfológico libre de leucemia a RC/RCh. Dado que LSD1 desempeña un papel clave en la hematopoyesis y que las dos dosis de iadademstat evaluadas en las dos primeras cohortes mostraron una ocupación total de la diana LSD1 (~90%), se están investigando dosis más bajas con el objetivo de mantener la eficacia y mejorar la recuperación plaquetaria, de acuerdo con el Proyecto Optimus de la FDA que requiere identificar la dosis mínima segura y biológicamente activa. FRIDA está actualmente reclutando pacientes en la tercera cohorte (DL-2, iadademstat 75 µg, 3 semanas de tratamiento por ciclo); se han reclutado dos pacientes, sin que hasta la fecha se hayan notificado DLT.

La Sociedad está ampliando el desarrollo clínico de iadademstat a través de los llamados Investigator-initiated studies (IIS), estudios clínicos liderados por instituciones hospitalarias de prestigio en EEUU, en los que Oryzon suministra el fármaco. El primer estudio IIS de iadademstat será un estudio liderado por Oregon Health & Science University (OHSU) de EE.UU., donde se evaluará iadademstat en combinación con venetoclax y azacitidina para el tratamiento de pacientes de LMA de primera línea (es decir, aquellos a los que se les ha suministrado la medicación al detectarse la enfermedad en contraposición con los de segunda línea que son aquellos pacientes que han recaído o no les fue efectiva la medicación en primera línea). Este estudio recibió la aprobación de la FDA en el 4T2023 y se espera que empiece a reclutar pacientes durante el 3T2024. Este estudio continúa de forma estratégica la exploración de las opciones de nuestro fármaco para el tratamiento de pacientes de LMA de primera línea que habíamos iniciado con éxito en ALICE.

En junio de 2022 la Sociedad anunció la obtención de una subvención pública no retornable de 1,87 millones de euros, otorgada al proyecto de Oryzon titulado “Desarrollo de nuevos tratamientos contra la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) utilizando iadademstat, un fármaco epigenético”, con una duración de 30 meses (enero 2022- junio 2024). El objetivo global de este proyecto es complementar los costes de ejecución del estudio clínico FRIDA, así como disponer de los procesos de formulación y fabricación para la producción industrial y

suministro mundial de iadademstat.

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

En el ámbito del CPCP, la compañía llevó a cabo un ensayo de Fase IIa (ensayo CLEPSIDRA) con iadademstat en combinación con platino-etopósido en pacientes de cáncer de pulmón de célula pequeña en recaída que eran todavía elegibles para una segunda tanda de quimioterapia convencional con cisplatino. CLEPSIDRA se llevó a cabo en varios hospitales españoles e incorporaba como novedoso criterio de inclusión la presencia en el tumor de ciertos biomarcadores identificados y patentados por la compañía que se cree pueden ser indicadores de una mayor respuesta al fármaco. Oryzon presentó los resultados de CLEPSIDRA en el marco de la conferencia Internacional ESMO-2020, celebrada en septiembre de 2020. Los resultados presentados incluían datos de los 14 pacientes reclutados en el estudio, de los cuales 10 fueron considerados evaluables para eficacia por protocolo. La combinación de los tres fármacos, iadademstat más carboplatino-etopósido, presentó signos prometedores de eficacia clínica, con un 40% de respuestas observadas (4 remisiones parciales en 10 pacientes), y una duración media de las respuestas de 4,5 meses. Además, se detectaron 2 estabilizaciones de la enfermedad de larga duración (>4 meses), lo que configura un indicador global de 60% de beneficio clínico observado. Una de las remisiones parciales fue una respuesta de muy larga duración, con 21 ciclos de tratamiento. Este paciente mostró inicialmente un 78,7% de reducción de tumor según criterios RECIST después de 6 ciclos de tratamiento con iadademstat más carboplatino-etopósido. Desde entonces el paciente recibió 15 ciclos adicionales de tratamiento con iadademstat en monoterapia sin mostrar toxicidades y con buena tolerancia general. En este periodo de monoterapia con iadademstat la reducción de las lesiones principales y secundarias continuó, hasta alcanzar un 90% de reducción de tumor por criterios RECIST al final del ciclo 16, manteniéndose en un 90% de reducción hasta progresión en el ciclo 22. La toxicidad más prevalente en el tratamiento con la triple combinación iadademstat más carboplatino-etopósido fueron las alteraciones hematológicas (descenso de plaquetas, neutrófilos y anemia); por el contrario, la combinación no presentó toxicidad neurológica, hepática o renal. Iadademstat en solitario no produjo toxicidad hematológica ni de ningún otro tipo (0 casos de toxicidad hematológica en 6 pacientes, con más de 60 semanas monitorizadas) y fue capaz de producir una intensificación de la disminución tumoral como monoterapia. Las diferentes combinaciones y regímenes de dosificación probadas en el ensayo clínico no consiguieron minimizar la toxicidad hematológica de la combinación, lo que sugiere que el uso combinado de estos tres fármacos no es adecuado para el tratamiento de pacientes de CPCP en recaída, pero el perfil de seguridad y eficacia de iadademstat sugiere potencial para uso de iadademstat en monoterapia o en combinación con otros agentes no hematotóxicos.

La compañía está considerando otras combinaciones con fármacos asociados que tienen un impacto hematológico menos pronunciado que las quimioterapias basadas en platino. Uno de los fármacos candidatos son los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI). Dos ICI se han aprobado recientemente en IL CPCP como un complemento a las quimioterapias convencionales a base de platino. Tienen un perfil de tolerabilidad de seguridad con poca superposición con el de iadademstat anticipando una buena combinabilidad de esos dos agentes.

Existe una fuerte justificación en la literatura científica para combinar un inhibidor de LSD1 y ICIs. Diversos investigadores han mostrado que la eliminación del gen de LSD1 en células cancerosas desencadena eventos de expresión específicos que movilizan elementos retrovirales (ERV) y producen al final la activación de IF α tipo1 y aumentan la inmunidad de células T antitumorales y la infiltración de estas células T en tumores poco inmunogénicos, así como evitan el agotamiento proliferativo de los precursores de los linfocitos infiltrantes de tumores. Varios grupos han demostrado en sus laboratorios que iadademstat es altamente sinérgico con la inmunoterapia antiPD1 en varios modelos de tumores. La Sociedad también ha demostrado que iadademstat muestra eficacia en monoterapia en un modelo de melanoma y sinergia con anti-PD1, incluida la capacidad de provocar penetración de tumores por linfocitos infiltrantes.

En resumen, la eficacia de la inhibición de LSD1 en tumores NET sólidos como el CPCP está relacionada con mecanismos autónomos tanto celulares como no-celulares. La activación celular de la vía de señalización de NOTCH en la célula tumoral y la consiguiente represión de oncogenes dependientes como ASCL1 tiene un impacto terapéutico significativo per-se. Además, el efecto en la exaltación de la respuesta antitumoral y la vigilancia inmunitaria (modulación de la maduración de los subtipos de células T reguladoras y efectoras) que ocurre ajeno al efecto en la célula tumoral produce un efecto adicional al estimular el sistema inmunológico.

Tras anunciar en julio de 2022 la firma de 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), bajo el que Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional de iadademstat, en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos, la Sociedad ha anunciado recientemente que la FDA ha aprobado el IND para iniciar el primer estudio bajo este acuerdo marco CRADA. Será un estudio de Fase I/II de iadademstat combinado con terapia de mantenimiento con inhibidores de puntos de control inmunitario (atezolizumab o durvalumab) tras quimioinmunoterapia inicial en pacientes con CPCP metastásico en primera línea (NCT06287775). El objetivo principal del estudio es comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) entre la combinación de iadademstat más ICI frente al mantenimiento de ICI solo. Los objetivos secundarios son i) Comparar la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG) entre los brazos de tratamiento, y ii) Evaluar la seguridad de la combinación de iadademstat más ICI. Este estudio clínico será llevado a cabo y esponsorizado por el NCI, y la Dra. Noura Choudhury del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) será la principal IP de este ensayo, que se realizará en una serie de prestigiosos centros oncológicos de EE.UU., como el MSKCC, el JHU Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center y muchos otros. El ensayo tiene previsto reclutar a 45-50 pacientes.

Con la información obtenida en el ensayo anterior y de conseguir los niveles de eficacia esperados, la Sociedad ha anunciado su intención de ejecutar un ensayo clínico, STELLAR, que será un ensayo de Fase II esponsorizado por la Sociedad, y que tendrá un diseño aleatorizado en abierto con dos brazos, para evaluar la combinación de iadademstat más un ICI en pacientes con CPCP metastásico en primera línea. El primer brazo evaluará la adición de iadademstat a una dosis estable de ICI para pacientes con CPCP y se comparará con el brazo de pacientes tratados sólo con ICI. El objetivo del estudio será comparar la eficacia, medida como supervivencia libre de progresión (“PFS”) desde la aleatorización, del brazo de iadademstat en combinación con ICI frente al brazo de tratamiento aprobado estándar con ICI solamente. El estudio tendrá también una serie de objetivos secundarios y exploratorios. Está previsto reclutar a unos 100 pacientes en este estudio de fase II. Esperamos solicitar el IND a la FDA para este ensayo clínico en 2025.

En junio de 2022 la compañía recibió la designación de medicamento huérfano para iadademstat de la FDA para el tratamiento de pacientes con CPCP.

De acuerdo a los estudios y publicaciones científicas independientes, puede haber una utilidad adicional en otro tipo de cánceres como los tumores neuroendocrinos (TNE pulmonares y extrapulmonares) y otros cánceres como el de mama y otros.

En base a esto, la compañía tiene la intención de continuar evaluando oportunidades comercialmente significativas para iadademstat. Por ejemplo, creemos que iadademstat puede ser una opción de tratamiento viable para los TNE en segunda línea (2L). Se estima que a más de 12.000 personas en los Estados Unidos se les diagnostica un TNE cada año, y aproximadamente 175.000 personas viven con este diagnóstico (27% de las cuales son pacientes con CPCP). El número de personas diagnosticadas con este tipo de tumor ha ido en aumento durante años. La Sociedad anunció en noviembre de 2022 la autorización de la FDA para iniciar un estudio colaborativo de Fase II, con el Fox Chase Cancer Center (FCCC), una institución hospitalaria de prestigio de los EE.UU actuando como sponsor del estudio, para estudiar la terapia de combinación de iadademstat con paclitaxel en pacientes con CPCP refractario al platino y cánceres neuroendocrinos extrapulmonares. El estudio plantea reclutar unos 100 pacientes. La Sociedad anunció el 18 de enero de 2023 que se ha reclutado ya el primer paciente en este estudio. Este estudio está reclutando activamente pacientes.

En diciembre de 2022 la Sociedad anunció la aprobación por parte de la secretaría de la organización intergubernamental de la UE, EUREKA, de la financiación europea para el Proyecto BRAVE (Breaking immune Resistance of Advanced cancers by HERV-K Vaccination and Epigenetic modulation) dentro del programa Eurostars-3. Este proyecto se desarrollará en colaboración con dos socios europeos: la empresa danesa ImProTher y la Universidad de Copenhague, y abordará el papel de iadademstat en varias estrategias de inmunoterapia, incluidos los inhibidores de puntos de control y/o las vacunas oncológicas, en tumores sólidos. El proyecto comenzó el 1 de mayo de 2023 y tendrá una duración de dos años. El proyecto cuenta con un presupuesto global de 1,4 millones de euros, de los que Oryzon ejecutará aproximadamente el 50%. Oryzon ha recibido la concesión una subvención de 400.000 euros, que será vehiculada por el CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico y la Innovación), para la realización de sus actividades. El proyecto avanza de forma adecuada, habiéndose demostrado a fecha de hoy el efecto sinérgico del tratamiento de iadademstat con anticuerpos anti-PD1 en un modelo experimental de CPCP.

Finalmente, otros inhibidores de LSD1 han sido desarrollados por otras compañías en el campo del cáncer. La Sociedad consideró relevante realizar una comparación de las características de los diferentes compuestos. En noviembre de 2021 la Sociedad anunció la publicación de un artículo científico en la revista científica internacional, ACS Pharmacology & Translational Science que respalda a iadademstat como el mejor en su clase en Oncología. El artículo, titulado "Comprehensive in Vitro Characterization of the LSD1 Small Molecule Inhibitor Class in Oncology", compara iadademstat con cuatro inhibidores de LSD1 en desarrollo clínico en oncología y con cinco inhibidores de LSD1 utilizados habitualmente en el ámbito académico como compuestos de prueba (tool compounds). Los resultados muestran que iadademstat es consistentemente el compuesto más potente en diversas líneas celulares tumorales, que su capacidad de unión a la diana LSD1 es superior, especialmente a bajas concentraciones, y que la disrupción de los complejos transcripcionales implicados en los programas oncogénicos es más eficaz en el caso de iadademstat.

d) Programa de fármacos epigenéticos contra nuevas terapias oncológicas y no oncológicas (ORY-3001 y ORY-4001)

Además de vafidemstat y iadademstat, Oryzon ha realizado un tercer desarrollo para determinar el potencial de otras moléculas inhibidoras de LSD1 en estadio de desarrollo avanzado, para tratamiento de alteraciones oncológicas y no oncológicas. Los avances en estas actividades han dado lugar al programa que la compañía ha denominado ORY-3001, un inhibidor selectivo de LSD1, que la compañía ha enfocado para el tratamiento de enfermedades no oncológicas como la anemia falciforme y que también tiene potencial para ser un back up de ORY-1001.

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

La inhibición de LSD1 produce la desinhibición de los genes de la hemoglobina fetal que no están mutados y pueden remplazar la función de los genes adultos defectuosos, mejorando el cuadro general. La administración oral de ORY-3001 aumenta hasta 10 veces la hemoglobina fetal en ratones transgénicos humanizados de la enfermedad anemia falciforme e incrementa los niveles de reticulocitos fetales (-F) hasta un 300% lo que sirve para compensar la anemia. El incremento de Reticulocitos-F en primates babuinos es aún mayor de hasta 8 veces sobre los niveles iniciales. Estos y otros datos disponibles confirman que la inhibición de LSD1 con las moléculas de Oryzon es una alternativa prometedora para el tratamiento de la Anemia falciforme.

Se ha continuado explorando el posible uso de ORY-3001 en combinación con otros inhibidores de dianas epigenéticas, lo que podría abrir el abanico de posibles indicaciones oncológicas y no oncológicas para esta molécula, o en su caso, para otros inhibidores LSD1 (como el iadademstat). Actualmente, ORY-3001 ha finalizado el conjunto de estudios toxicológicos y de seguridad que permitirían su primera administración en humanos.

La Sociedad también está explorando nuevas dianas epigenéticas, estando inmersa en el descubrimiento y desarrollo preclínico de otras pequeñas moléculas dirigidas a histonas deacetilasas, en concreto la histona deacetilasa 6 (“HDAC-6”), en un esfuerzo por ampliar nuestra plataforma. Fruto de este esfuerzo, la Sociedad nominó en marzo de 2023 el compuesto ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC-6, como candidato preclínico para su desarrollo clínico en esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Charcot-Marie Tooth (CMT). Este compuesto es un inhibidor de la HDAC-6 con una farmacología excelente y una selectividad muy alta frente a otras clases de HDAC, lo que se traduce en un perfil de seguridad notable que evita la hematotoxicidad. El compuesto presenta fuertes propiedades antiinflamatorias y datos in vivo positivos en modelos inflamatorios.

En 2022, Oryzon y la CMT Research Foundation (CMTRF), una organización estadounidense sin ánimo de lucro dirigida por pacientes y centrada en ofrecer tratamientos y curas para la CMT, firmaron un acuerdo para explorar el potencial terapéutico de los inhibidores de HDAC-6 de Oryzon en CMT. Bajo el marco de esta colaboración, se llevó a cabo un estudio en un modelo in vivo validado de neuropatía periférica CMT1A que recapitula de forma fiable muchos de los síntomas de esta enfermedad en humanos, en el que ORY-4001 mostró múltiples respuestas positivas. En particular, el tratamiento con ORY-4001 fue capaz de mejorar la mielinización y restaurar la integridad de los axones en el nervio ciático, y mejorar 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. Estos resultados fueron presentados en una ponencia oral en la Conferencia anual de la Sociedad de Neurología Periférica (PNS-2023) celebrada en Copenhague del 17 al 20 de junio de 2023.

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.

En diciembre de 2023 la Sociedad anunció la concesión de una ayuda para ORY-4001 de parte de la ALS Association americana, la mayor organización filantrópica del mundo dedicada a financiar la investigación de la ELA. A través de su Programa Lawrence e Isabel Barnett para el Desarrollo de Fármacos, la ALS Association concedió a Oryzon una ayuda de 498.690 \$ para apoyar el desarrollo preclínico regulatorio de ORY-4001 para la ELA.

En Octubre de 2023 la Sociedad anunció la concesión de dos importantes ayudas a proyectos de colaboración público-privada por un importe conjunto de 1,4 millones de euros, dentro del plan estatal de investigación científica, técnica y de innovación 2021-2023, por parte de la Agencia Estatal de Investigación y del Ministerio de Ciencia e Innovación, para los Proyectos DICTIONIS con un presupuesto de 951 miles de euros y MODERN con un presupuesto de 1.329 miles de euros, dentro del marco del plan de recuperación, transformación y resiliencia financiado por la Unión Europea (NextGenerationEU). Estos dos proyectos colaborativos con Centros públicos de investigación estarán enfocados en el descubrimiento y validación de nuevos biomarcadores y dianas epigenéticas en el tratamiento de patologías neuronales. En concreto, el Proyecto DICTIONIS se realiza en colaboración con la Fundació Centre de Regulació Genòmica de Barcelona y se centra en el diagnóstico de cromatinopatías mediante detección de alteraciones en las modificaciones de las histonas. El Proyecto MODERN se realiza en colaboración con la Universidad Autónoma de Barcelona, la Fundació de Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) y LEiTAT y se centra en tecnologías de alto rendimiento para el descubrimiento y validación de nuevas dianas e inhibidores epigenéticos en el tratamiento de patologías neuronales. Ambos proyectos se iniciaron el 1 de abril de 2023 y tendrán una duración de dos años.

ORY-4001 está avanzando actualmente en su caracterización en estudios toxicológicos regulatorios.

e) Costes relacionados con la solicitud de patentes

En los costes de desarrollo se incluyen los costes relacionados con la solicitud o licencia de patentes. La cartera de patentes vigente a 30 de junio de 2024 es la siguiente:

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

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: Lysine Specific Demethylase-1 inhibitors and their use Número de solicitud: EP 10160315.7 Fecha de solicitud: 19-04-2010 Fecha de vencimiento: 19-04-2031 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, IL, KR, MX, RU, US
Título: (Hetero)aryl cyclopropylamine compounds as LSD1 inhibitors Número de solicitud: EP11382324.9 Fecha de solicitud: 20-10-2011 Fecha de vencimiento: 22-10-2032 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CL, CN, CO, CR, DZ, EG, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MA, MX, MY, NZ, PE, PH, RU, SG, TH, UA, US, VN, ZA
Título: Gene Expression Biomarkers for Personalized Cancer Care to Epigenetic Modifying Agents Número de solicitud: US62/239496 Fecha de solicitud: 09-10-2015 Fecha de vencimiento: 06-10-2036 Extensiones internacionales: EP, US
Título: Solid forms Número de solicitud: PCT/EP2016/059726 Fecha de solicitud: 02-05-2016 Fecha de vencimiento: 02-05-2036 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, US
Título: Combinations of LSD1 inhibitors for the treatment of hematological malignancies Número de solicitud: EP16382117.6 Fecha de solicitud: 15/03/2016 Fecha de vencimiento: 13-03-2037 Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, RU, SG, US, ZA
Título: Combinations of LSD1 inhibitors for use in the treatment of solid tumours Número de solicitud: US62/308529 Fecha de solicitud: 15/03/2016 Fecha de vencimiento: 13-03-2037 Extensiones internacionales: AR, AU, BR, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, SG, US, ZA
Título: Methods to determine KDM1A target engagement and chemoprobes useful therefor Número de solicitud: EP16382119.2 Fecha de solicitud: 16-03-2016 Fecha de vencimiento: 16-03-2037 Extensiones internacionales: EP, US

<p>Título: Formulation Número de solicitud: PCT/EP2019/061576 Fecha de solicitud: 06-05-2019 Fecha de vencimiento: 06-05-2039 Extensiones internacionales: EP, HK, KR, US</p>
<p>Título: Combinations of iadademstat for cancer therapy Número de solicitud: PCT/EP2020/058362 Fecha de solicitud: 25-03-2020 Fecha de vencimiento: 25-03-2040 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, SG, US, ZA</p>
<p>Título: Biomarkers and methods for personalized treatment of small cell lung cancer using KDM1A inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2019/068150 Fecha de solicitud: 05-07-2019 Fecha de vencimiento: 05-07-2039 Extensiones internacionales: CN, EP, US</p>
<p>Título: Combinations of LSD1 inhibitors for treating myeloid cancers Número de solicitud: PCT/EP2022/057386 Fecha de solicitud: 21-03-2022 Fecha de vencimiento: 21-03-2042 Extensiones internacionales: AU, BR, CN, EP, IN, JP, KR, MX, MY, TW, US</p>
<p>Título: Methods of treating malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) using LSD1 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2023/062231 Fecha de solicitud: 09-05-2023 Fecha de vencimiento: 09-05-2043 Extensiones internacionales: PCT</p>
<p>Título: Methods of treating NF1-mutant tumors using LSD1 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2023/062283 Fecha de solicitud: 09-05-2023 Fecha de vencimiento: 09-05-2043 Extensiones internacionales: PCT</p>
<p>Título: Combinations of LSD1 inhibitors and menin inhibitors for treating cancer Número de solicitud: : PCT/EP2023/083043 Fecha de solicitud: 24-11-2023 Fecha de vencimiento: 24-11-2043 Extensiones internacionales: PCT</p>

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

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
<p>Título: Arylcyclopropylamine based demethylase inhibitors of LSD1 and their medical use Número de solicitud: EP10171342.8 Fecha de solicitud: 29-07-2010 Fecha de vencimiento: 27-07-2031 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US</p>
<p>Título: Methods of treating multiple sclerosis Número de solicitud: PCT/EP2017/064206 Fecha de solicitud: 09-06-2017 Fecha de vencimiento: 09-06-2037 Extensiones internacionales: AU, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating behavior alterations Número de solicitud: PCT/EP2018/071120 Fecha de solicitud: 03-08-2018 Fecha de vencimiento: 03-08-2038 Extensiones Internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating borderline personality disorder Número de solicitud: PCT/EP2020/057803 Fecha de solicitud: 20-03-2020 Fecha de vencimiento: 20-03-2040 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, IL, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU SG, US, ZA</p>
<p>Título: Methods of treating attention deficit hyperactivity disorder using KDM1A inhibitors such as the compound vafidemstat Número de solicitud: PCT/EP2020/057800 Fecha de solicitud: 20-03-2020 Fecha de vencimiento: 20-03-2040 Extensiones internacionales: CN, EP, JP, MX, US</p>
<p>Título: Methods of treating autism spectrum disorder Número de solicitud: PCT/EP2020/074602 Fecha de solicitud: 03-09-2020 Fecha de vencimiento: 03-09-2040 Extensiones internacionales: CN, EP, JP, MX, US</p>

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

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

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

Patentes y solicitudes de patente públicas de Oryzon Genomics, S.A. (*)
Título: Oxidase Inhibitors and Their Use Número de solicitud: EP 08166973.1 Fecha de solicitud: 17-10-2008 Fecha de vencimiento: 19-10-2029 Extensiones internacionales: US
Título: Phenylcyclopropylamine derivatives and their medical use Número de solicitud: EP0900790.7 Fecha de solicitud: 21-01-2009 Fecha de vencimiento: 21-01-2030 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Cyclopropylamine derivates useful as LSD1 inhibitors Número de solicitud: EP10171345.1 Fecha de solicitud: 29-07-2010 Fecha de vencimiento: 27-07-2031 Extensiones internacionales: US
Título: Lysine demethylase inhibitors for diseases and disorders associated with Flaviviridae Número de solicitud: US61/458776 Fecha de solicitud: 30-11-2010 Fecha de vencimiento: 30-11-2031 Extensiones internacionales: US
Título: Lysine demethylase inhibitors for myeloproliferative or lymphoproliferative diseases or disorders Número de solicitud: US61/462881 Fecha de solicitud: 08-02-2011 Fecha de vencimiento: 08-02-2032 Extensiones internacionales: EP y US
Título: Inhibitors for antiviral use Número de solicitud: US 13/580553 Fecha de solicitud: 24-02-2011 Fecha de vencimiento: 24-02-2031
Título: 1,2,4-Oxadiazole derivatives as histone deacetylase 6 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2018/083655 Fecha de solicitud: 05-12-2018 Fecha de vencimiento: 05-12-2038 Extensiones internacionales: AU, BR, CA, CN, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MX, MY, NZ, PH, RU, SG, US, ZA
Título: 3-(2-(Heteroaryl)pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole derivatives as HDAC6 inhibitors Número de solicitud: PCT/EP2020/065658 Fecha de solicitud: 05-06-2020 Fecha de vencimiento: 05-06-2030 Extensiones internacionales: CA, CN, EP, IN, JP, MX, US

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

La Sociedad dispone de un departamento interno de patentes que evalúa periódicamente la cartera de patentes de la Sociedad, incluyendo presentación de nuevas patentes, así como el mantenimiento o posible desistimiento.

7. Arrendamientos y otras operaciones de naturaleza similar

Arrendamiento operativo

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2023 y 2022 se devengaron gastos por arrendamiento por importe de 97 y 104 miles de euros, respectivamente. A 30 de junio de 2024 existe una cláusula de obligado cumplimiento hasta el día 14 de junio de 2025 por un valor de 160 miles de euros.

A continuación, se presenta el desglose de las cuotas de obligado cumplimiento a 30 de junio de 2024 y 2023.

Arrendamientos Financieros Cuotas Mínimas	Miles de Euros	
	Junio 2024	Junio 2023
	Valor Nominal	Valor Nominal
Menos de un año	160	161
Entre uno y cinco años	-	154
Más de cinco años	-	-
	160	315

8. Inversiones financieras a largo plazo y corto plazo

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

Categorías:	Instrumentos Financieros a largo plazo					
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros	
	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23
Activos financieros a coste	-	-	-	-	-	-
Activos Financieros a coste amortizado (*)	-	-	-	-	25.803	25.803
Total	-	-	-	-	25.803	25.803

(*) Corresponde a fianzas depositadas

	Instrumentos Financieros a corto plazo					
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros	
	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23
Categorías:						
Activos Financieros a coste amortizado ^(*)	-	-	-	-	13.728.306	14.165.903
Total	-	-	-	-	13.728.306	14.165.903

(*) Los importes correspondientes a tesorería disponible en cuentas bancarias se consideran activos financieros a coste amortizado

	Total de Instrumentos Financieros a Largo y Corto plazo							
	Instrumentos de patrimonio		Valores representativos de deuda		Créditos y otros		Total	
	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23
Categorías:								
Activos financieros a coste	-	-	-	-	-	-	-	-
Activos Financieros a coste amortizado ^(*)	-	-	-	-	13.754.109	14.191.706	13.754.109	14.191.706
Total	-	-	-	-	13.754.109	14.191.706	13.754.109	14.191.706

(*) Los importes correspondientes a tesorería disponible en cuentas bancarias se consideran activos financieros a coste amortizado

9. Deudores comerciales y otras cuentas a cobrar

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

Concepto	30.06.24	31.12.23
Deudores Varios	1.076.233	1.366.172
Personal	450	450
Activos por impuesto corriente (ver nota 14)	1.737.658	-
Otros créditos con las Administraciones Públicas (ver nota 14)	837.748	542.369
Total	3.652.089	1.908.991

10. Fondos propios

a) Capital escriturado

El capital escriturado al 30 de junio de 2024 asciende a 3.200.592,90 euros, representado por 64.011.858 acciones de 0,05 euros de valor nominal cada una, todas ellas de la misma clase, totalmente suscritas y desembolsadas, confiriendo los mismos derechos a sus tenedores, que se

encuentra admitidas a cotización siendo su valor de cotización a dicha fecha de 1,818 euros/acción (1,888 euros/acción a 31 de diciembre de 2023).

- Programa de bonos suscrito con fecha 4 de Julio de 2022

Con fecha 4 de julio de 2022 se procedió a la suscripción de un contrato de financiación que permitió la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones por un importe total de hasta 20 millones de euros. El programa de financiación constaba de 4 tramos, un tramo inicial de 8 millones de euros y tres tramos posteriores de carácter opcional de 4 millones de euros que podrían ser ejecutados a discreción de Oryzon, sujeto a las condiciones habituales de mercado.

Los bonos convertibles, que darían derecho a un número variable de acciones (y de ahí que se hayan clasificado como un instrumento de pasivo financiero; véase nota 11), tenían un vencimiento de 24 meses, no devengan intereses y no llevaban asociado ningún warrant. Asimismo, contemplan una comisión de apertura de 1 millón de euros, que, en su caso, sería reembolsable por la parte proporcional de los tramos anteriormente descritos que no se ejecutasen. Así como la formalización de un depósito por importe de 1 millón de euros descrito en la nota 10.f.

Las transacciones realizadas durante el ejercicio 2023 fueron:

El 17 de enero de 2023 la Sociedad ha ejecutado un aumento de capital en la suma de 37.497,50 euros y una prima de emisión total de 1.862.500,83 euros, mediante la conversión de 19 bonos convertibles y puesta en circulación de 749.950 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 24 de enero de 2023 se procedió a la suscripción de 40 bonos convertibles en nuevas acciones, de 100.000 euros de valor nominal cada uno de ellos, por un importe total de 4 millones de euros.

El 2 de marzo de 2023 la Sociedad realizó un aumento de capital en la suma de 39.139,70 euros y una prima de emisión total de 1.860.857,90 euros, mediante la conversión de 19 bonos convertibles y puesta en circulación de 782.794 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 4 de mayo de 2023 la Sociedad han ejecutado dos aumentos de capital en la suma total de 37.833,95 euros y una prima de emisión total de 1.562.163,79 euros, mediante las conversiones de 9 y 7 bonos convertibles y puesta en circulación de un total de 756.679 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 25 de julio de 2023 la Sociedad realizó un aumento de capital en la suma de 36.556,80 euros y una prima de emisión de 1.463.441,82 euros, mediante las conversiones de 15 bonos convertibles y puesta en circulación de un total de 731.136 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 21 de noviembre de 2023 la Sociedad realizó un aumento de capital en la suma de 19.865,20 euros y una prima de emisión de 769.458,66 euros, mediante las conversiones de 8 bonos convertibles y puesta en circulación de un total de 397.304 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

- Programa de bonos suscrito con fecha 20 de noviembre de 2023

Con fecha 20 de noviembre de 2023 se ha procedido a la suscripción de un nuevo contrato de financiación que permite la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones por un importe total de hasta 45 millones de euros, con una disposición inicial de 8 millones de euros en dos tramos de 4 millones de euros cada uno (desembolsados el 23 de noviembre y el 29 de diciembre de 2023), siete tramos de 1 millón de euros, y 6 tramos de hasta 5 millones de euros.

El programa de bonos convertibles, que dan derecho a un número variable de acciones (y de ahí que se hayan clasificado como un instrumento de pasivo financiero; véase nota 11), tiene un vencimiento de 36 meses, no devenga intereses y no lleva asociado ningún warrant. Asimismo, contemplan una comisión de apertura de 2,7 millón de euros, que, en su caso, sería reembolsable por la parte proporcional de los tramos anteriormente descritos que no se ejecuten y 1,8 millones de euros en concepto de garantía como se describe en la nota 10.f.

Las transacciones realizadas durante el ejercicio 2023 fueron:

El 13 de diciembre de 2023 la Sociedad realizó un aumento de capital en la suma de 36.782,70 euros y una prima de emisión de 1.445.412,98 euros, mediante las conversiones de 270 bonos convertibles y puesta en circulación de un total de 735.654 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 26 de diciembre de 2023 la Sociedad realizó un aumento de capital en la suma de 42.912,30 euros y una prima de emisión de 1.757.087,04 euros, mediante las conversiones de 180 bonos convertibles y puesta en circulación de un total de 858.246 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 29 de diciembre de 2023 la Sociedad realizó un aumento de capital en la suma de 27.154,75 euros y una prima de emisión de 1.052.843,97 euros, mediante las conversiones de 108 bonos convertibles y puesta en circulación de un total de 543.095 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

Las transacciones realizadas durante el periodo del 1 de enero al 30 de junio de 2024 han sido:

El 23 de enero de 2024 la Sociedad ha ejecutado un aumento de capital en la suma de 45.763,65 euros y una prima de emisión total de 1.734.234,16 euros, mediante la conversión de 178 bonos convertibles y puesta en circulación de 915.273 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 4 de abril de 2024 la Sociedad ha ejecutado un aumento de capital en la suma de 18.945,90 euros y una prima de emisión total de 641.053,47 euros, mediante la conversión de 66 bonos convertibles y puesta en circulación de 378.918 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 18 de abril de 2024 la Sociedad han ejecutado dos aumentos de capital en la suma de 27.943,40 euros y una prima de emisión total de 1.022.063,83 euros, mediante la conversión de 105 bonos convertibles y puesta en circulación de 558.688 nuevas acciones de la única serie

existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 17 de mayo de 2024 la Sociedad ha ejecutado un aumento de capital en la suma de 27.076,25 euros y una prima de emisión total de 982.922,03 euros, mediante la conversión de 101 bonos convertibles y puesta en circulación de 541.525 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

El 25 de junio de 2024 la Sociedad ha ejecutado un aumento de capital en la suma de 25.039,45 euros y una prima de emisión total de 894.960,02 euros, mediante la conversión de 92 bonos convertibles y puesta en circulación de 500.789 nuevas acciones de la única serie existente de 0,05 euros de valor nominal cada una, representadas por medio de anotaciones en cuenta y con los mismos derechos que las acciones anteriores emitidas.

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 no existe ningún accionista que cuente con una participación igual o superior al 10% del capital social.

De conformidad con lo establecido en el artículo 297.1.b) de la Ley de Sociedades de Capital, con fecha 2 de septiembre de 2020 la Junta de Accionistas acordó delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad (i) la facultad de aumentar, en una o varias veces, el capital social de la Sociedad en un importe máximo de hasta el 50% del capital suscrito y desembolsado a la fecha de dicha autorización. La ampliación o ampliaciones de capital que, en su caso, se acuerden, deberán realizarse dentro de un plazo máximo de cinco años a contar desde la fecha de la adopción del acuerdo; y (ii) la facultad de emitir, en una o varias veces, valores de renta fija, simples, convertibles y/o canjeables por acciones, incluyendo warrants, así como pagarés y participaciones preferentes o instrumentos de deuda de análoga naturaleza, por un máximo agregado de la emisión o emisiones de valores que se acuerden de 100.000.000 euros y por un plazo máximo de cinco años.

b) Reserva legal

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

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

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 esta reserva todavía no se encuentra totalmente dotada.

c) Limitaciones para la distribución de dividendos

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

d) Acciones propias

Las acciones propias a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 son las siguientes:

Acciones propias	Porcentaje del capital	Número acciones	Valor nominal	Precio medio de adquisición (€/acción)	Coste total de adquisición
A 30 de junio de 2024	1,67%	1.070.583	53.529	1.9623	2.100.772
A 31 de diciembre de 2023	0,39%	237.337	11.867	2,3029	546.586

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

A 30 de junio de 2024 la sociedad no mantiene compromisos de pago mediante instrumentos de patrimonio propio.

En atención al cumplimiento de obligaciones de permanencia a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 se han entregado 25.000 y 32.000 acciones propias reduciéndose el patrimonio neto del balance de la Sociedad 57.572 y 73.693 euros en el epígrafe “Acciones y participaciones en patrimonio propias” y 80.348 y 125.754 euros en el epígrafe de “Reservas” respectivamente.

Con fecha 21 de febrero de 2024, como contraprestación a la cancelación de la garantía suscrita el 20 de noviembre de 2023 a la firma del programa de bonos convertibles, se ha incrementado la autocartera en 858.246 acciones propias, por importe de 1.611.759 euros.

e) Prima de emisión

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

Durante el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024, como consecuencia de las conversiones de los bonos convertibles descritas en la Nota 10.a anterior, la Sociedad ha incrementado su prima de emisión en un importe de 5.364.340 euros (12.696.273 euros a 31 de diciembre de 2023). Este importe incluye las actualizaciones del valor de la opción de conversión (Notas 4.e.3 y 11) en el momento ejecutar las conversiones abonándose un importe total de 89.106 euros (922.506 euros a 31 de diciembre de 2023) en los epígrafes “Deudas a corto plazo – Derivados” y “Prima de emisión” del Patrimonio Neto del balance de situación adjunto.

f) Otros instrumentos de patrimonio neto

El contrato de financiación descrito en la Nota 10.a (los bonos convertibles) contempla un depósito por importe de 1.800.000 euros que actúa como mecanismo contractual. Dicho depósito fue satisfecho en efectivo en el año 2023, y ha sido reembolsado en el año 2024 mediante acciones propias.

Durante el ejercicio 2023 no se procedió a reconocer un activo financiero en el balance, sino un menor patrimonio neto, valorado a coste por un importe de 1.800.000 euros, en el epígrafe “Otros instrumentos de patrimonio neto” al no detentar la Sociedad la titularidad ni los derechos de voto de esas acciones a 31 de diciembre de 2023.

g) Acciones de lealtad

De conformidad con la Ley de Sociedades de Capital, con fecha 26 de junio de 2023 la Junta de Accionistas aprobó el establecimiento de un derecho de voto doble adicional en las Juntas para aquellas acciones de las que sea titular una misma persona por un periodo ininterrumpido mínimo de dos años, es decir, la inclusión de las denominadas “acciones de lealtad” o “acciones con voto por lealtad”. El voto por lealtad deberá ser renovado a los cinco y a los diez años.

Los votos dobles por lealtad se tendrán en cuenta a efectos de determinar el quórum de las juntas de accionistas y del cómputo de las mayorías de voto necesarias para la adopción de acuerdos.

El voto doble por lealtad se extinguirá como consecuencia de la cesión o transmisión, directa e indirecta, por el accionista del número de acciones, o parte de ellas, al que está asociado el voto doble, incluso a título gratuito, y desde la fecha de la cesión o transmisión, salvo en los casos previstos en la Ley de Sociedades de Capital.

A 30 de junio de 2024:

- Tienen atribuido el derecho de voto adicional doble por lealtad el siguiente número de acciones: 0.

Se encuentran inscritas en el libro registro especial y pendientes de que se cumpla el periodo de lealtad el siguiente número de acciones: 10.212.973.

h) Delegaciones de aumento de capital aprobadas por Junta General de Accionistas

Con fecha 2 de septiembre de 2020, la Junta de Accionistas, acordó con expresas facultades de excluir el derecho de suscripción preferente, delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad la facultad de ampliar el capital social y emitir obligaciones y bonos convertibles por acciones de Oryzon Genomics, S.A, en una o varias veces dentro del plazo máximo de cinco años, en un límite que no exceda de 1.326.572,275 euros. A 30 de junio de 2024 el Consejo de Administración ha emitido aumentos de capital en un importe de 547.448,35 euros.

Con fecha 28 de junio de 2024 la Junta de Accionistas, acordó, delegar en el Consejo de Administración de la Sociedad la facultad de ejecutar un aumento del capital social de la Sociedad en un importe efectivo de hasta 100 millones de euros, así como la facultad de fijar la fecha, el precio de emisión (o el procedimiento para su determinación) y demás condiciones de la emisión de conformidad con lo previsto en el artículo 505 de la Ley de Sociedades de Capital.

11. Deudas a largo plazo y a corto plazo

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

Deudas a largo plazo								
Categorías:	Deudas con entidades de crédito (*)		Obligaciones y otros valores negociables		Derivados y otros (**)		Total	
	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.22	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23
	Pasivos financieros a coste amortizado	3.149.304	3.393.545	-	-	3.684.461	2.941.028	6.833.765
Total	3.149.304	3.393.545	-	-	3.684.461	2.941.028	6.833.765	6.334.573

Deudas a corto plazo								
Categorías:	Deudas con entidades de crédito (*)		Obligaciones y otros valores negociables		Derivados y otros (**)		Total	
	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.24	30.06.24	31.12.23	30.06.24	31.12.23
	Pasivos financieros a coste amortizado	5.413.221	6.186.616	4.750.920	4.028.460	1.197.670	1.863.717	11.361.811
Pasivos financieros a valor razonable con cambios en pérdidas y ganancias	-	-	-	-	109.710	115.386	109.710	115.386
Total	5.413.221	6.186.616	4.750.920	4.028.460	1.307.380	1.979.103	11.471.521	12.194.179

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

(**) Los saldos registrados a coste amortizado íntegramente como "Otros" corresponden a los epígrafes acreedores por arrendamientos financieros y otros pasivos financieros, presentados en el balance de situación adjunto

Deudas con entidades de crédito a corto y largo plazo

El detalle por vencimientos de las deudas con entidades de crédito con vencimiento determinado o determinable a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 son los siguientes:

A 30 de junio de 2024

	Junio 2025	Junio 2026	Junio 2027	Junio 2028 y siguientes	Total
Deudas:					
Deudas con entidades de crédito (*)	5.242.581	2.742.107	577.836	-	8.562.525
Total	5.242.581	2.742.107	577.836	-	8.562.525

El detalle de vencimientos descrito en el cuadro anterior es acorde a los calendarios de vencimientos determinados o determinables, con respecto de la deuda a largo plazo con

vencimiento a un año o en su caso superior a más de un año, que difiere con respecto a las partidas presentadas en el pasivo corriente y no corriente en un importe de más 170.639 y de menos 170.639 euros respectivamente. Dicha variación corresponde a préstamos concedidos con una entidad de crédito que incorpora en sus contratos una cláusula con potestad de resolución anticipada cuando los resultados de explotación arrojasen pérdidas; no obstante, y aun cuando esta cláusula podría devenir inaplicable al haber sido concedidos dichos préstamos mediante el análisis de riesgo en el cual los datos cuantitativos para la concesión de dichas deudas ya incluían resultados de explotación que arrojaban pérdidas, se ha considerado oportuno su clasificación en el balance adjunto de acuerdo a la consulta número 6 del ICAC (BOICAC N° 81/2010).

A 31 de diciembre de 2023

	Diciembre 2024	Diciembre 2025	Diciembre 2026	Diciembre 2027	Diciembre 2028 y siguientes	Total
Deudas:						
Deudas con entidades de crédito (*)	5.640.929	3.139.769	764.607	34.856	-	9.580.161
Total	5.640.929	3.139.769	764.607	34.856	-	9.580.161

El detalle de vencimientos descrito en el cuadro anterior es acorde a los calendarios de vencimientos determinados o determinables, con respecto de la deuda a largo plazo con vencimiento a un año o en su caso superior a más de un año, que difiere con respecto a las partidas presentadas en el pasivo corriente y no corriente en un importe de más 545.687 y de menos 545.687 euros respectivamente. Dicha variación corresponde a préstamos concedidos con una entidad de crédito que incorpora en sus contratos una cláusula con potestad de resolución anticipada cuando los resultados de explotación arrojasen pérdidas; no obstante, y aun cuando esta cláusula podría devenir inaplicable al haber sido concedidos dichos préstamos mediante el análisis de riesgo en el cual los datos cuantitativos para la concesión de dichas deudas ya incluían resultados de explotación que arrojaban pérdidas, se ha considerado oportuno su clasificación en el balance adjunto de acuerdo a la consulta número 6 del ICAC (BOICAC N° 81/2010).

Obligaciones y otros valores negociables a corto y largo plazo (Nota 10)

Programa de bonos constituido el 20 de noviembre de 2023

El 20 de noviembre de 2023 se ha procedido a la suscripción de un contrato de financiación que permite la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones por un importe total de hasta 45 millones de euros, con una disposición inicial de 8 millones de euros en dos tramos de 4 millones de euros cada uno, siete tramos de 1 millón de euros, y 6 tramos de hasta 5 millones de euros.

Las obligaciones convertibles tendrán un vencimiento de 48 meses, no devengarán intereses y no llevan asociado ningún warrant.

Tras el análisis realizado sobre dicho contrato de financiación, se han considerado dos derivados implícitos en el instrumento financiero suscrito: i) una opción de convertibilidad y ii) una opción de rescate anticipado. Respecto la opción de convertibilidad, estas se convertirán en cualquier momento de la vida de las obligaciones siempre que se den las circunstancias contempladas en las distintas ventanas de conversión, de acuerdo con los términos y condiciones establecidos en contrato de financiación:

- Precio de cierre de las acciones con descuento del 9,99% es superior al 94% del precio

medio ponderado por volumen (VWAP, por siglas en inglés) del día de la venta de acciones hasta la negociación de la conversión.

- Enajenación parcial o total de las acciones con una prima del 3%.

De acuerdo con el contrato, la opción de convertibilidad está indexada al precio de cotización de la acción, cuyos riesgos inherentes son diferentes e independientes a los asociados al contrato de financiación; concluyendo que dichos instrumentos financieros no se encuentran estrechamente relacionados. Como consecuencia de ello, y de acuerdo con el marco de información financiera aplicable, la Sociedad ha reconocido un instrumento híbrido; calculando, en primer lugar, el valor razonable total del instrumento financiero suscrito, y, en segundo lugar, el valor razonable del derivado implícito - la opción de convertibilidad en acciones de la Sociedad (véase Nota 4.e.3); registrando la diferencia como el importe del instrumento de deuda emitido en el contrato anfitrión (el bono) que, a partir de ese momento, se ha reconocido a coste amortizado.

Respecto la opción de rescate anticipado, el emisor en cualquier momento puede rescatar las notas emitidas que no hayan sido convertidas con un determinado coste. En este caso, se ha considerado que el derivado implícito que subyace de esta opción apenas tendría valor contable en la medida que el coste de rescatar anticipadamente el importe no suscrito es similar a amortización el coste amortizado de la deuda; concluyendo, por tanto, que ambos instrumentos se encuentran estrechamente relacionados.

En relación con el este programa de bonos convertibles constituido en el año 2023:

Durante el periodo de seis meses terminado a 30 de junio de 2024 se han emitido y suscrito bonos convertibles en acciones por importe de 6.000.000 de euros (600 bonos de valor nominal 10.000 euros cada uno) ; y se han convertido bonos por importe de 5.420.000 de euros (542 bonos de valor nominal 10.000 cada uno)

Durante el ejercicio 2023 se emitió y suscribió bonos convertibles en acciones por importe 8.000.000 de euros (800 bonos de valor nominal 10.000 euros cada uno de ellos); y se convirtieron bonos por un importe de 1.080.000 euros (108 bonos de valor nominal 10.000 euros cada uno de ellos).

A 30 de junio de 2024 el importe de dicho instrumento de deuda se encuentra registrado de la siguiente manera en el balance de situación adjunto: i) 109.710 euros (115.386 euros a 31 de diciembre de 2024) en el epígrafe “Deudas a corto plazo – Derivados” por el reconocimiento, a valor razonable, del derivado implícito que subyace de la opción de convertibilidad, y ii) 4.750.920 euros (4.028.460 euros a 31 de diciembre de 2023) “Deudas a corto plazo - Obligaciones y otros valores negociables” por el reconocimiento de las obligaciones, a coste amortizado; no existiendo importe de obligaciones y otros valores negociables a largo plazo.

Programa de bonos constituido el 4 de julio de 2022

El 4 de julio de 2022 se procedió a la suscripción de un contrato de financiación que permitía la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones por un importe total de hasta 20 millones de euros. El programa de financiación constaba de 4 tramos, un tramo inicial de 8 millones de euros y tres tramos posteriores de carácter opcional de 4 millones de euros que podrían ser ejecutados a discreción de Oryzon, sujeto a las condiciones habituales de mercado.

Las obligaciones convertibles tenían un vencimiento de 24 meses, no devengaron intereses y no llevaron asociado ningún warrant.

Tras el análisis realizado sobre dicho contrato de financiación, se consideraron dos derivados implícitos en el instrumento financiero suscrito: i) una opción de convertibilidad y ii) una opción de rescate anticipado. Respecto la opción de convertibilidad, estas se convierten en cualquier momento de la vida de las obligaciones siempre que se den las circunstancias contempladas en las distintas ventanas de conversión, de acuerdo con los términos y condiciones establecidos en contrato de financiación:

- Precio de cierre de las acciones con descuento del 9,99% es superior al 95% del precio medio ponderado por volumen (VWAP, por siglas en inglés) del día de la venta de acciones hasta la negociación de la conversión.
- Enajenación del 80% de las acciones percibidas por el titular a un precio superior al precio mínimo de venta (*floor*) de 2,05 euros.

De acuerdo con el contrato, la opción de convertibilidad está indexada al precio de cotización de la acción, cuyos riesgos inherentes son diferentes e independientes a los asociados al contrato de financiación; concluyendo que dichos instrumentos financieros no se encuentran estrechamente relacionados. Como consecuencia de ello, y de acuerdo con el marco de información financiera aplicable, la Sociedad ha reconocido un instrumento híbrido; calculando, en primer lugar, el valor razonable total del instrumento financiero suscrito, y, en segundo lugar, el valor razonable del derivado implícito - la opción de convertibilidad en acciones de la Sociedad (véase Nota 4.e.3); registrando la diferencia como el importe del instrumento de deuda emitido en el contrato anfitrión (el bono) que, a partir de ese momento, se ha reconocido a coste amortizado.

Respecto la opción de rescate anticipado, el emisor en cualquier momento puede rescatar las notas emitidas que no hayan sido convertidas con un determinado coste. En este caso, se ha considerado que el derivado implícito que subyace de esta opción apenas tendría valor contable en la medida que el coste de rescatar anticipadamente el importe no suscrito es similar a amortización el coste amortizado de la deuda; concluyendo, por tanto, que ambos instrumentos se encuentran estrechamente relacionados.

En relación al programa de bonos convertibles constituido en el año 2022, se emitió y suscribió durante el año 2023 bonos convertibles por importe de 4.000.000 de euros; y se convirtieron bonos por un importe de 7.700.000 euros (77 bonos de valor nominal 100.000 euros cada uno de ellos). A 20 de noviembre de 2023 este programa fue cancelado y substituido por un nuevo programa de bonos y obligaciones convertibles.

Derivados a corto y largo plazo

Como consecuencia de la suscripción de contratos de financiación de bonos convertibles, la Sociedad, procede a registrar un pasivo financiero a valor razonable con cambios en la cuenta de pérdidas y ganancias un derivado implícito (Nota 4.e.3).

En relación con el nivel de jerarquía del valor razonable de los derivados implícitos, al realizar las estimaciones utilizando precios cotizados en mercados activos con metodologías de valoración basadas en datos de mercado observables directa o indirectamente, la estimación del valor razonable se considera con un nivel de jerarquía 2.

A 30 de junio de 2024 el importe del epígrafe “Derivados a corto plazo” asciende a un importe de 109.710 euros (115.386 euros a 31 de diciembre de 2023), no existiendo importe de derivados a largo plazo.

La Sociedad ha realizado un análisis de sensibilidad relativo a las potenciales variaciones del valor razonable del derivado implícito vinculado a la emisión de bonos convertibles, llevando a cabo un análisis de sensibilidad de las principales hipótesis utilizadas en la valoración del mismo, presenta a 30 de junio de 2024, en el caso de que el precio cotizado de la acción de la Sociedad hubiera aumentado o disminuido en un 10%, se habría producido un cambio en el valor del derivado implícito de -16.065 y +14.650 euros (-16.090 y +18.247 euros a 31 de diciembre de 2023), respectivamente. Asimismo, un incremento o una disminución de un 2% en la volatilidad de las acciones habría implicado una variación en el valor del derivado implícito de +3.149 y -2.970 euros (+3.885 y -4.234 euros a 31 de diciembre 2023), respectivamente.

Acreeedores por arrendamiento financiero a corto y largo plazo

A corto plazo: parte de la deuda por arrendamientos financieros a largo plazo con vencimiento inferior a un año. A 30 de junio de 2024 la parte de los arrendamientos financieros a largo plazo con vencimiento inferior a un año asciende a un importe de 22.120 euros (21.555 euros a 31 de diciembre de 2023).

A largo plazo: parte de la deuda por arrendamientos financieros a largo plazo con vencimiento superior a un año. A 30 de junio de 2024 la parte de los arrendamientos financieros a largo plazo con vencimiento superior a un año asciende a un importe de 45.867 euros (57.050 euros a 31 de diciembre de 2023).

El detalle por vencimientos de las deudas con entidades de crédito con vencimiento determinado o determinable a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 son los siguientes:

30 de junio de 2024

	Jun 2025	Jun 2026	Jun 2027	Jun 2028	Total
Deudas:					
Arrendamientos financieros	22.120	23.294	22.572	-	67.986
Total	22.120	23.294	22.572	-	67.986

A 31 de diciembre de 2023

	Dic 2024	Dic 2025	Dic 2026	Dic 2027	Dic 2028	Total
Deudas:						
Arrendamientos financieros	21.555	22.699	23.904	10.467	0	78.625
Total	21.555	22.699	23.904	10.467	0	78.625

Otros pasivos financieros a corto y largo plazo

Deudas públicas a corto y largo plazo

El detalle de los préstamos subvencionados concedidos por entidades públicas se presenta a continuación:

	30.06.2024			
	Principal de la deuda		Deudas valoradas a coste amortizado	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualid.)	25.870	-	25.004	-
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualid)	39.649	-	38.320	-
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualid.)	34.121	34.233	34.121	29.996
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (2º Anualid)	31.751	31.856	31.751	27.913
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualid.)	36.834	36.856	36.834	32.011
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualid.)	18.238	36.656	18.238	31.755
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualid)	22.418	45.058	22.418	39.032
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	44.957	89.996	44.957	77.287
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	24.594	73.870	24.594	61.914
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	56.332	168.997	56.332	158.315
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	58.537	234.147	58.537	217.075
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (3º Anualidad)	28.700	143.500	28.700	131.604
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (1º Anualidad)	7.958	39.791	7.958	36.493
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (2º Anualidad)	37.164	222.987	37.164	202.260
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (3º Anualidad)	-	231.034	-	207.693
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (4º Anualidad)	-	141.624	-	124.362
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)- Edotem	133.486	962.999	133.486	490.118
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) - Vacopid	42.192	818.538	42.192	533.389
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades - PCPP Dictionis	-	609.330	-	556.782
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades - PCPP Modern	-	744.829	-	680.595
Total Préstamos subvencionados	642.803	4.666.299	640.606	3.638.594

	31.12.2023			
	Principal de la deuda		Deudas valoradas a coste amortizado	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
Impacto Humafarma 2013	32.075	-	31.904	-
Impacto Polyfarma 2013	6.695	-	6.659	-
Ministerio de Industria – Profit 2005	16.137	-	16.137	-
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (1º Anualid.)	25.809	25.870	25.809	24.222
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (1º Anualid)	39.519	39.649	39.519	37.160
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (2º Anualid.)	34.009	68.354	34.009	62.249
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (2º Anualid)	31.647	63.607	31.647	57.926
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam 2016 (1º Anualid.)	36.812	73.690	36.812	66.544
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Onco 2015 (3º Anualid.)	18.178	54.895	18.178	48.558
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Explora 2015 (3º Anualid)	22.345	67.476	22.345	59.688
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (2º Anualidad)	44.931	134.953	44.930	118.257
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Inflam (3º Anualidad)	24.579	98.463	24.579	83.722
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (1º Anualidad)	56.332	225.329	56.332	212.032
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (2º Anualidad)	58.537	292.683	58.537	272.281
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Combo Epoc (3º Anualidad)	28.700	172.200	28.700	158.377
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (1º Anualidad)	7.958	47.750	7.958	43.917
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (2º Anualidad)	-	260.151	-	236.631
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (3º Anualidad)	-	231.034	-	205.270
Ministerio Economía y Competitividad - Retos Vencer (4º Anualidad)		141.624		122.911
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI)- Edotem	133.486	1.029.742	133.486	548.181
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) - Vacopid	42.192	818.538	42.192	526.033
Total Préstamos subvencionados	659.941	3.846.008	659.734	2.883.958

Los préstamos subvencionados concedidos por entidades públicas para el desarrollo de diversos proyectos de investigación y desarrollo no devengan interés o en su caso el tipo máximo correspondería al 1%, si bien dichos pasivos se valoran de acuerdo con su coste amortizado, empleando para ello el tipo de interés efectivo.

La Sociedad tiene concedidas por parte de diversas entidades financieras a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 avales por importe de 1.881 miles de euros, utilizados como garantía de instrumentos financieros públicos (subvenciones, anticipos y ayudas reembolsables y prefinanciaciones). A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 la sociedad mantiene un importe efectivo pignorado de 102 miles de euros en garantía de avales concedidos para ser utilizados como garantía de instrumentos financieros públicos.

El detalle por vencimientos de las deudas públicas con vencimiento determinado o determinable a 31 de diciembre de 2023 y a 31 de diciembre de 2022 son los siguientes

A 30 de junio de 2024

	Jun 2025	Jun 2026	Jun 2027	Jun 2028	Jun 2029	Jun 2030 y siguientes	Total
Deudas:							
Otros pasivos financieros	656.743	413.438	596.719	532.700	474.040	1.621.696	4.295.366
Total	656.743	413.438	596.719	532.700	474.040	1.621.696	4.295.366

A 31 de diciembre de 2023

	Dic 2024	Dic 2025	Dic 2026	Dic 2027	Dic 2028	Dic 2029 y siguientes	Total
Deudas:							
Otros pasivos financieros	659.734	513.649	489.578	427.687	363.258	1.089.787	3.543.693
Total	659.734	513.649	489.578	427.687	363.258	1.087.787	3.543.693

Fianzas recibidas a corto y largo plazo

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 la Sociedad tiene registradas como Otros pasivos financieros a corto plazo fianzas que incluyen las retenciones practicadas a modo de garantía a las empresas que participan en consorcios para la solicitud de subvenciones, en las que la Sociedad hace de coordinador, por importe de 139.419 euros, no existiendo importe a largo plazo.

Otros pasivos financieros a corto y largo plazo

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 la Sociedad mantiene contratos de *project funding* con entidades privadas por importe de 376.015 euros y 1.043.008 euros, respectivamente.

Si el resultado de los proyectos fuese no viable, estas deudas serían no rembolsables y deberían reclasificarse como ingresos en la cuenta de pérdidas y ganancias.

Si el resultado de los proyectos fuese viable y se obtuviesen rendimientos económicos positivos, las entidades participantes verían reconocidos unos derechos a su favor y se reintegrarían los importes que se encontrasen, en dicho momento, reconocidos como otras deudas. En este sentido, en base a las condiciones estipuladas en dichos contratos de *project funding* y tomando en consideración los hitos cumplidos hasta la fecha, a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 el valor razonable de estos pasivos financieros es similar al importe de la financiación recibida.

Al no ser determinable el horizonte temporal de estas deudas, la Sociedad ha optado en aplicación del principio de prudencia valorativa por reconocerlas en el pasivo corriente del Balance, aun cuando su vencimiento podría ser en el largo plazo.

Deudas con características especiales

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 la Sociedad no ha suscrito deudas con características especiales distintas a las indicadas en los apartados anteriores de esta nota.

12. Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar, y periodificaciones a corto plazo

a) Acreeedores comerciales y otras cuentas a pagar

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

Concepto	30.06.2024	31.12.2023
Proveedores	2.420.164	3.414.556
Personal (remuneraciones pendientes de pago)	337.100	503.886
Otras deudas con las Administraciones Públicas (ver nota 14)	287.633	291.087
Total	3.044.897	4.209.529

A continuación, se detalla la información requerida por la Disposición adicional tercera de la Ley 18/2022, de 28 de septiembre, de creación y crecimiento de empresas y Ley 15/2010, de 5 de julio (modificada a través de la Disposición final segunda de la Ley 31/2014, de 3 de diciembre) preparada conforme a la Resolución del ICAC de 29 de enero de 2016, sobre la información a incorporar en la memoria de los estados financieros intermedios en relación con el periodo medio de pago a proveedores en operaciones comerciales:

Concepto	a 30.06.2024 Días	a 31.12.2023 Días
Periodo medio de pago a proveedores	29	29
Ratio de operaciones pagadas	31	30
Ratio de operaciones pendientes de pago	13	13

Concepto	30.06.2024	a 31.12.2023
	Importe euros	Importe euros
Total pagos realizados	5.948.960	19.692.062
Total pagos pendientes	652.089	1.423.753

A continuación, se detalle el volumen monetario y número de facturas pagadas dentro del plazo legal establecido.

El plazo máximo legal de pago aplicable a la Sociedad en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 y en el ejercicio 2023 según la Ley 3/2004, de 29 de diciembre, por la que se establecen medidas de lucha contra la morosidad en las operaciones comerciales, es de 60 días.

	30.06.2024	31.12.2023
Volumen monetario (euros)	5.948.960	19.666.360
<i>Porcentaje sobre el total de pagos realizados</i>	90,12 %	99,87%
Número de facturas	1.644	3.132
<i>Porcentaje sobre el total de facturas</i>	89,78 %	99,05%

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

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

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

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

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

Gestión de riesgos

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

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

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

a) Riesgo de crédito

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

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

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023, como se muestra en la nota 9, los créditos mantenidos con terceros corresponden a subvenciones concedidas pendientes de cobro y cuentas a cobrar mantenidas con las Administraciones Públicas.

b) Riesgo de liquidez

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

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en el desarrollo de fármacos y en establecer acuerdos de licencia con compañías farmacéuticas para las últimas fases de desarrollo clínico y comercialización, pudiendo optar a acuerdos de licencia en cualquiera de sus fases previas. No obstante, a la fecha de cierre de los estados financieros adjuntos, la Sociedad no tiene suscritos acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta y en la medida en que no se perciben ingresos de licencia, la Sociedad presenta resultados negativos. En este sentido, y de acuerdo con el modelo de negocio las pérdidas para el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 y de 2023 han ascendido a 1.040.154 y 568.224 euros respectivamente.

Con el objeto de dar continuidad a las actividades del modelo de negocio, es decir, a las actividades de inversión en investigación y desarrollo, y sus costes operativos y financieros, la Sociedad dispone de efectivo y otros activos líquidos equivalentes y aporta nuevos recursos de actividades de financiación con el objeto de afrontar al menos, sus compromisos de pago a corto plazo a partir de la fecha de los estados financieros adjuntos. En este sentido, a 30 de junio de 2024, la sociedad dispone de 10.076.217 euros de efectivo y otros activos líquidos equivalentes, un programa de emisión de bonos convertibles suscritos entre la Sociedad y un tercero (Notas 10.a y 11), continuando con su política de financiación recurrente en función de la disponibilidad de los mercados.

c) Riesgo de tipo de interés

Con el objeto de reducir los impactos derivados de potenciales aumentos del tipo de interés, la sociedad tiene contratada parte de su financiación a tipos de interés fijos, no obstante, la reciente evolución de tipos de interés ha reducido las posibilidades de incorporar financiación a tipos de interés fijo reduciendo la capacidad de mitigación de este riesgo.

A 30 de junio de 2024, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés.

Como consecuencia de la política monetaria establecida por el Banco Central Europeo, el riesgo de tipos de interés se ha reducido ligeramente lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2024, quedando establecidos por este en un tipo de interés Euribor a un año del 3,650%¹ (3,679% en el año 2023), todo ello con el objeto de reducir los índices de inflación.

El 74,02% de deuda financiera a 30 de junio de 2024 se encuentra sometida a tipos de interés nominal fijo medio del 0,92% (1,28% a 31 de diciembre de 2023), y el 25,98% se encuentra sometido a tipo de interés nominal variable medio del 5,50% (5,39% a 31 de diciembre de 2023).

El tipo de interés nominal medio correspondiente a la totalidad de deuda financiera pendientes de amortizar a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 asciende al 2,11% y 1,91% respectivamente.

El análisis de sensibilidad a efectos de tipos de interés sobre saldos pendientes de amortizar, para un periodo de doce meses, con respecto al 30 de junio de 2024 y al 31 de diciembre de 2023 implica una variación incremental de 49 y 41 miles de euros respectivamente, por cada 100 puntos porcentuales de incremento de tipos de interés, aplicables sobre los tipos variables y sometidos a posibles impactos negativos.

¹ Fuente: <https://www.bde.es/webbe/es/estadisticas/compartido/datos/pdf/a1901.pdf>

d) Riesgo de tipo de cambio

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

Durante los primeros seis meses de ejercicios 2024 y 2023, se han producido diferencias de cambio netas negativas por importe de 59 miles y diferencias positivas de cambio por importe de 89 miles de euros respectivamente (ver nota 15 f).

Instrumentos de seguro de riesgo de cambio han sido desestimados en aplicación del principio de economicidad.

14. Situación fiscal

El detalle de las cuentas relacionadas con Administraciones Públicas a 31 de diciembre de 2023 y a 31 de diciembre de 2022 es el siguiente:

Cuenta	30.06.2024			
	Saldos deudores		Saldos acreedores	
	No corriente	Corriente	No corriente	Corriente
Impuesto sobre el valor añadido	-	821.724	-	-
Impuesto sobre la renta de las personas físicas	-	-	-	200.703
Activo por impuesto diferido	2.362.360	-	-	-
Activo por impuesto corriente	-	1.737.658	-	-
Pasivo por impuesto diferido	-	-	2.362.360	-
Retenciones a cuenta practicadas	-	16.025	-	-
Organismos de la Seguridad Social	-	-	-	86.930
Total	2.362.360	2.575.406	2.362.360	287.633

Cuenta	31.12.2023			
	Saldos deudores		Saldos acreedores	
	No corriente	Corriente	No corriente	Corriente
Impuesto sobre el valor añadido	-	537.656	-	-
Impuesto sobre la renta de las personas físicas	-	-	-	204.169
Activo por impuesto diferido	2.221.748	-	-	-
Pasivo por impuesto diferido	-	-	2.221.748	-
Retenciones a cuenta practicadas	-	4.713	-	-
Organismos de la Seguridad Social	-	-	-	86.918
Total	2.221.748	542.369	2.221.748	291.087

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

30 de junio de 2024	Euros	Generado en el Periodo		Generado en Periodos anteriores		TOTAL
		Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	
Resultado contable antes de Impuestos	(2.918.424)					(2.918.424)
Ingresos y gastos imputados directamente a patrimonio	(14.794)					(14.794)
Otras diferencias permanentes	17.294					17.294
Total	(2.915.924)					(2.915.924)
Impacto de diferencias Temporarias						
Con asignación directa en Resultado (Provisión coste vacaciones, ILP y otras responsabilidades)		341.046			180.819	160.228
Con asignación directa en Patrimonio (Derechos Permanencia)					118.686	(118.686)
Con asignación directa en Patrimonio (Subvenciones de Capital)			562.449			(562.449)
Reconocimiento Base Imponible	562.449					562.449
BASE IMPONIBLE PREVIA	(2.353.475)	341.046	562.449	-	299.505	(2.874.383)
Base imponible no registrada en contabilidad	(3.436.832)					(3.436.832)
Deducciones						
Impuesto al 25%	140.612	-	140.612	-	-	140.612
Deducciones Fiscales						
Otras – Deducciones I+D (Cash Back)	1.737.658					1.737.658
Compensación Bases negativas						
Otros						
Total ingreso correspondiente a gasto por impuesto sobre beneficios reconocido en la cuenta de pérdidas y ganancias	(1.878.270)					(1.878.270)
Total gasto fiscal reconocido en el patrimonio neto			140.612			

Las diferencias permanentes aplicadas en el momento de calcular la base imponible del impuesto de sociedades correspondiente a los primeros seis meses del ejercicio 2024, corresponden principalmente a:

- Diferencias negativas
 - a) En el apartado de cuenta de pérdidas y ganancias: No se han presentado diferencias.
- Diferencias positivas

- a) Ajuste por reversión de libertad de amortización fiscal considerada en ejercicios precedentes como diferencia permanente.
- b) Impuesto sobre sociedades devengado del ejercicio.
- c) Ajuste por corrección de los intereses financieros del derivado contra prima de emisión considerada como diferencia permanente
- d) Otras diferencias.

30 de junio de 2023	Euros	Generado en el Periodo		Generado en Periodos anteriores		TOTAL
		Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	Incremento diferencias temporarias	Reducción diferencias temporarias	
Resultado contable antes de Impuestos	(3.272.333)					(3.272.333)
Ingresos y gastos imputados directamente a patrimonio	588.249					588.249
Otras diferencias permanentes	20.130					20.130
Total	(2.663.954)					(2.663.954)
Impacto de diferencias Temporarias						
Con asignación directa en Resultado (Prov Coste Vacaciones e ILP)		149.564			146.205	3.359
Con asignación directa en Patrimonio (Derechos Permanencia)		89.015				89.015
Con asignación directa en Patrimonio (Subvenciones de Capital)			492.932			(492.932)
Reconocimiento Base Imponible	492.932					492.932
BASE IMPONIBLE PREVIA	(2.166.022)	238.579	497.932	-	146.205	(2.571.580)
Base imponible no registrada en contabilidad	(3.069.512)					(3.069.512)
Deducciones						
Impuesto al 25%	124.483	-	124.483	-	-	124.483
Deducciones Fiscales						
Otras – Deducciones I+D (Cash Back)	2.579.626					2.579.626
Compensación Bases negativas						
Otros						
Total ingreso correspondiente a gasto por impuesto sobre beneficios reconocido en la cuenta de pérdidas y ganancias	(2.704.109)					(2.704.109)
Total gasto fiscal reconocido en el patrimonio neto			124.483			

Las diferencias permanentes aplicadas en el momento de calcular la base imponible del impuesto de sociedades correspondiente a los primeros seis meses del ejercicio 2023, corresponden principalmente a:

- Diferencias negativas

- a) En el apartado de cuenta de pérdidas y ganancias: No se han presentado diferencias.

- Diferencias positivas

- a) Ajuste por reversión de libertad de amortización fiscal considerada en ejercicios precedentes como diferencia permanente.
- b) Impuesto sobre sociedades devengado del ejercicio.
- c) Ajuste por corrección de los intereses financieros del derivado contra prima de emisión considerada como diferencia permanente.
- d) Otras diferencias.

El ingreso por impuesto corriente correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 asciende a 1.738 miles de euros. Por su parte el desglose del ingreso/gasto por impuesto diferido es el siguiente:

30.06.2024					
Impuesto corriente	Variación de impuesto diferido				Total
	De activo			De pasivo	
	Diferencias temporarias	Créditos por bases imponibles negativas	Otros créditos	Diferencias temporarias	
Imputación a pérdidas y ganancias					
Operaciones continuadas	-	(140.612)	-		(140.612)
Imputación a patrimonio neto					
Subvenciones				-	-
Total gasto / ingreso por impuesto					(140.612)

El ingreso por impuesto corriente correspondiente al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2023 asciende a 2.580 miles de. Por su parte el desglose del ingreso/gasto por impuesto diferido es el siguiente:

30.06.2023					
Impuesto corriente	Variación de impuesto diferido				Total
	De activo			De pasivo	
	Diferencias temporarias	Créditos por bases imponibles negativas	Otros créditos	Diferencias temporarias	
Imputación a pérdidas y ganancias					
Operaciones continuadas	-	(124.483)	-		(124.483)
Imputación a patrimonio neto					
Subvenciones				-	-
Total gasto / ingreso por impuesto					(124.483)

Activos por impuesto diferido registrados

A 30 de junio de 2024 el balance adjunto refleja determinados activos por impuestos diferidos por importe de 2.362.360 euros. Durante los primeros seis meses del ejercicio 2024 se han aumentado activos por impuestos diferidos con respecto al cierre del ejercicio precedente por importe de 140.612 euros.

El detalle de activos por impuestos diferidos es el siguiente:

Activos por impuesto diferido	Saldo al 30.06.2024	Saldo al 31.12.2023
Bases imponibles negativas	2.362.360	2.221.748
Otras	-	-
Total activos por impuesto diferido	2.362.360	2.221.748

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

Al cierre de los primeros seis meses del ejercicio 2024 y al cierre del ejercicio 2023, tan sólo se han capitalizado activos hasta alcanzar la cifra de pasivos por impuestos diferidos.

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

La Sociedad ha registrado a 30 de junio de 2024 activos por impuesto corriente por importe de 1.738 miles de euros, correspondientes a deducciones por I+D cuyo cobro solicitará anticipar mediante la aplicación del artículo 39 de la Ley del Impuesto sobre Sociedades, al haber tomado a 31 de mayo de 2024, la decisión de monetizar parcialmente las deducciones por investigación y desarrollo correspondientes al ejercicio económico 2022, y haber estimado de forma razonable el cumplimiento de las obligaciones de mantenimiento de personal medio y reinversión.

	Monetización
Cash back correspondiente a deducciones I+D generadas en el ejercicio fiscal 2022	1.737.658
Total	1.737.658

Pasivos por impuesto diferido registrados

El detalle del saldo de esta cuenta es el siguiente:

	Saldo al 30.06.2024	Saldo al 31.12.2023
Diferencias temporarias (Impuestos diferidos)		
Por préstamos tipo cero y tipo interés blando	402.052	3.87.856
Por subvenciones en capital	1.960.308	1.833.892
Total pasivos por impuesto diferido	2.362.360	2.221.748

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

	Ejercicio en que se generó	Al 30.06.2024		Al 31.12.2023	
		Importe	Vencimiento	Importe	Vencimiento
Deducciones pendientes y otros					
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2009	909.360	2027	909.360	2027
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2010	940.731	2028	940.731	2028
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2011	617.544	2029	617.544	2029
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2012	432.206	2030	432.206	2030
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2022	86.447	2040	2.261.359	2040
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	2023	1.540.599	2041	1.540.599	2041
Gastos en Investigación y desarrollo e innovación tecnológica	Jun'24	343.163	2042		
TOTAL		4.870.049		6.701.799	

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

Bases imponible negativas	Ejercicio en que se generó	A 31.12.2023 Importe
Bases imponible negativas	2004	479.659
Bases imponible negativas	2005	194.108
Bases imponible negativas	2006	143.312
Bases imponible negativas	2007	447.880
Bases imponible negativas	2008	323.209
Bases imponible negativas	2009	602.117
Bases imponible negativas	2010	1.138.635
Bases imponible negativas	2011	705.421
Bases imponible negativas	2012	472.155
Bases imponible negativas	2013	2.541.244
Bases imponible negativas	2014	5.510.818
Bases imponible negativas	2015	4.274.593
Bases imponible negativas	2016	5.775.162
Bases imponible negativas	2017	6.933.174
Bases imponible negativas	2018	4.712.878
Bases imponible negativas	2019	6.033.151
Bases imponible negativas	2020	6.724.185
Bases imponible negativas	2021	6.801.974
Bases imponible negativas	2022	6.453.095
Bases imponible negativas	2023(*)	5.143.865
Bases imponible negativas	2024 (**)	2.874.383
TOTAL		68.179.522

(*) Periodo voluntario para presentación de autoliquidación del 1 al 25 de julio de 2024

(**) Ejercicio fiscal no finalizado. Cifras estimadas al cierre del periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024

De este importe, a 30 de junio de 2024 solo se han activado créditos fiscales correspondientes a bases imponibles negativas por importe de 9.449.440 euros de base (8.886.992 euros de base a 31 de diciembre de 2023).

Según establece la legislación vigente, los impuestos no pueden considerarse definitivamente liquidados hasta que las declaraciones presentadas hayan sido inspeccionadas por las autoridades fiscales o haya transcurrido el plazo de prescripción de cuatro años. A 30 de junio de 2024, la Sociedad tiene abiertos a inspección los ejercicios 2019 y siguientes del Impuesto sobre Sociedades y los periodos impositivos posteriores al primer trimestre del ejercicio 2020 y los ejercicios siguientes para los demás impuestos que le son de aplicación.

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

15. Ingresos y gastos

a) Importe neto de la cifra de negocios

Durante los periodos comprendidos entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2024 y 2023, no se han reconocido ingresos relativos a la cifra de negocios.

b) Aprovisionamientos

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2024	30.06.2023
Compras netas y trabajos realizados por otras empresas		
Nacionales	(163.688)	(112.383)
Adquisiciones intracomunitarias	(7.593)	(6.757)
Importaciones	(290)	(6.243)
Variación de existencias: aumento / (disminución)	1.096	(3.021)
Total Aprovisionamientos	(170.475)	(128.404)

c) Gastos de personal

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2024	30.06.2023
Sueldos, salarios y asimilados	(1.408.739)	(1.455.065)
Otras cargas sociales	(280.366)	(272.468)
Provisiones	-	3.434
Total Gastos de personal	(1.689.105)	(1.724.099)

La cifra de gastos de personal se ha reducido en 35 miles de euros en los primeros seis meses del ejercicio 2024 respecto al mismo periodo del ejercicio precedente.

Las principales variaciones se recogen en los subapartados de sueldos, salarios y asimilados y otras cargas sociales, las cuales son derivadas de variaciones en el mix de personal medio, revisiones salariales, variación de retribuciones variables, y variaciones de estructura de categorías profesionales.

En el subapartado provisiones, se recoge en el año 2023 una reversión por exceso de provisiones correspondiente a incentivos a largo plazo por importe de 3 miles de euros.

d) Otros gastos de explotación

Su desglose es el siguiente:

	30.06.2024	30.06.2023
Servicios exteriores:		
- Servicios profesionales independientes	(1.095.455)	(1.079.251)
- Servicios exteriores I+D y patentes	(3.088.947)	(6.528.672)
- Arrendamientos	(97.049)	(104.018)
- Otros servicios	(369.642)	(426.427)
Tributos	(20.812)	(10.406)
Total otros Gastos Explotación	(4.671.905)	(8.148.774)

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2024 y 2023 la Sociedad ha destinado recursos clasificados en el epígrafe de servicios profesionales independientes por importe de 1.095 y 1.079 miles de euros respectivamente. En este epígrafe se reconocen - entre otros - honorarios profesionales relativos a consultoría estratégica, legal, mercantil, fiscal, auditoría y cumplimiento, prevención de riesgos penales y servicios de gobierno corporativo, que se distribuyen principalmente en el año 2024 en:

- i) 303 miles de euros (419 miles de euros en 2023) a actividades de internacionalización en EE. UU, principalmente de presencia, representación, y relaciones públicas.
- ii) 560 miles de euros (429 miles de euros en 2023) a actividades de asesoramiento, organización, estructura, y a servicios relativos a mercado regulado de valores en España.
- iii) 232 miles de euros (232 miles de euros en 2023) a actividades de gobierno corporativo correspondientes a: a) retribuciones del consejo de administración por importe de 171 miles de euros (151 miles de euros en 2023), b) secretaria del consejo de administración por importe de 38 miles de euros (45 miles de euros en 2023), c) asesorías técnicas especializadas a comisiones del consejo de administración (principalmente en materia de sistemas de retributivos) por importe de 10 miles de euros (23 miles de euros en 2023), y d) retribuciones al consejo científico asesor por importe de 13 miles de euros (13 miles de euros en 2023)

La Sociedad ha realizado actividades relativas a programas científicos en los primeros seis meses del año 2024 y 2023 por importe de 3.089 y 6.529 miles de euros respectivamente. La variación de 3.440 miles de euros corresponde en mayor medida a la finalización de reclutamiento del estudio clínico PORTICO, a variación en el grado de reclutamiento de pacientes de otros ensayos

clínicos y a una menor actividad relativa a proyectos preclínicos llevados a término en los primeros seis meses de los ejercicios 2024 y 2023. Los reclutamientos de pacientes en ensayos clínicos no siguen una linealidad debido a los distintos grados de avance de los ensayos y un distinto grado de reclutamiento de pacientes en diferentes zonas geográficas.

En este epígrafe se recogen servicios exteriores de I+D y patentes, y corresponden principalmente a prestaciones de servicios realizadas mediante CRO's, tales como la subcontratación del desarrollo clínico correspondiente a las Fase Ib/II's en las diversas indicaciones de interés (estudios realizados en centros hospitalarios, costes de monitorización, análisis farmacocinéticos, fabricación de medicación, o la preparación del diseño de nuevos estudios y documentación regulatoria) de nuestros compuestos en desarrollo clínico, iadademstat (ORY-1001) y vafidemstat (ORY-2001), y en menor medida en actividades de desarrollo de la molécula ORY-3001 y ORY-4001, así como de otras dianas en proyectos más tempranos, así como en la exploración de indicaciones adicionales de nuestros compuestos en desarrollo clínico.

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2024 y 2023, la Sociedad ha destinado recursos clasificados en el epígrafe otros servicios por importe de 370 y 426 miles de euros respectivamente. En este epígrafe, entre otros, se reconocen gastos de mantenimiento y reparación, primas de seguros, servicios bancarios y similares, publicidad, propaganda, relaciones públicas y suministros. La principal variación de los primeros seis meses del año 2024 con respecto al mismo periodo del ejercicio precedente, corresponden a 22 miles de euros por un menor devengo de los costes de seguros, 20 miles de euros corresponden a menores gastos de mantenimiento y reparaciones, 10 miles de euros corresponden a menores costes en desplazamientos internacionales, 5 miles de euros corresponden a menores costes de suministros energéticos.

e) Gastos de investigación y desarrollo

Oryzon ha realizado inversiones en I+D en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2024 por importe de 4.610 miles de euros (7.945 miles de euros en el mismo periodo para 2023), de los cuales 4.107 miles de euros (7.483 miles de euros en el periodo correspondiente a 2023) corresponden a actividades de desarrollo capitalizadas (ver nota 6), 142 miles de euros a actividades de desarrollo no capitalizadas (46 miles de euros en el mismo periodo de 2023) y 360 miles de euros a actividades de investigación (416 miles de euros en el periodo correspondiente al mismo periodo de 2023).

Su desglose en miles de euros es el siguiente:

Imputación Directa	30.06.2024			
	Desarrollo	Investigación	Otros	Total
Gastos de personal	816	229	643	1.688
Materiales y servicios profesionales	3.206	43	1.106	4.355
Otros gastos	10	1	477	488
Amortización del inmovilizado	-	-	74	74
Total Imputación Directa	4.032	273	2.300	6.604
Imputación Indirecta	218	87	(305)	-
Total Gastos Explotación	4.250	360	1.995	6.604
Gastos financieros (*)	-	-	588	588
Total Gastos Periodo	4.250	360	2.583	7.193
Gastos Capitalizados	4.107	-	-	4.107
Gastos no Capitalizados	142	360	2.583	3.085

(*) Excluidos: i) ingresos financieros, ii) resultados por la variación del valor razonable en instrumentos financieros, y iii) el impuesto sobre beneficio devengado por importe de 1.878 miles de euros (de los cuales 1.738 miles de euros correspondientes a deducciones fiscales monetizadas de Investigación y Desarrollo) reconocidas en el epígrafe Impuestos sobre beneficios de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias, el beneficio / pérdida devengado/a por la variación de valor razonable en instrumentos financieros. Las diferencias de cambio del periodo están reflejadas por su importe neto.

	30.06.2023			
	Desarrollo	Investigación	Otros	Total
Imputación Directa				
Gastos de personal	774	175	776	1.724
Materiales y servicios profesionales	6.456	154	1.126	7.736
Otros gastos	39	-	502	541
Amortización del inmovilizado	-	-	77	77
Total Imputación Directa	7.269	329	2.480	10.078
Imputación Indirecta	260	87	(347)	-
Total Gastos Explotación	7.529	416	2.133	10.078
Gastos financieros	-	-	967	967
Total Gastos Periodo	7.529	416	3.100	11.045
Gastos Capitalizados	7.483	-	-	7.483
Gastos no Capitalizados	46	416	3.100	3.562

(*) Excluidos: i) ingresos financieros, ii) resultados por la variación del valor razonable en instrumentos financieros, y iii) el impuesto sobre beneficio devengado por importe de 2.705 miles de euros (de los cuales 2.580 miles de euros correspondientes a deducciones fiscales monetizadas de Investigación y Desarrollo) reconocidas en el epígrafe Impuestos sobre beneficios de la Cuenta de Pérdidas y Ganancias, el beneficio / pérdida devengado/a por la variación de valor razonable en instrumentos financieros. Las diferencias de cambio del periodo están reflejadas por su importe neto.

f) Diferencias de cambio

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

Los análisis de sensibilidad al tipo de cambio realizados sobre saldos acreedores, deudores y efectivo disponible en moneda extranjera a 30 de junio de 2024, indicaron que un aumento del 3% en el tipo de cambio USD/EUR (cuando el euro se fortalece frente al dólar estadounidense) habría tenido un impacto en nuestra cuenta de resultados por valor de 27 miles de euros de pérdida (38 miles de euros de pérdida a 31 de diciembre de 2022), mientras que una disminución del 3% en el tipo de cambio USD/EUR (cuando el dólar estadounidense se fortalece frente al euro) habría tenido un impacto en nuestra cuenta de resultados por valor de 29 miles de euros de beneficio (40 miles de euros de beneficio a 31 de diciembre de 2022), no siendo relevantes los análisis de sensibilidad para otras divisas.

Las diferencias de cambio producidas durante los primeros seis meses del ejercicio 2024 han ascendido a 59 miles de euros de pérdida (89 miles de euros de beneficio para el mismo periodo de 2023) principalmente como consecuencia de los cambios de cotización del dólar de EE. UU. sobre saldos de proveedores en moneda extranjera

g) Gastos financieros

El total de gastos financieros durante el ejercicio 2024 han ascendido a 529 miles de euros, frente a un importe de 1.056 miles de euros en el mismo periodo del ejercicio 2023 produciéndose una variación entre ambos periodos de 527 miles de euros.

La composición del total de gastos financieros a 30 de junio de 2024 de 529 miles de euros (1.056 miles de euros a 30 de junio de 2023) se corresponden con 229 miles de euros a intereses devengados a valor nominal (221 miles de euros a 31 de diciembre de 2022), 62 miles de euros a intereses registrados correspondientes al valor actual de la deuda relativa a tipos de interés subvencionados (62 miles de euros a 30 de junio de 2023), y 238 miles de euros correspondientes a intereses implícitos que se generan como consecuencia de registrar a coste amortizado los bonos suscritos descritos en la Nota 11 (773 miles de euros a 30 de junio de 2023).

h) Variación de valor razonable en instrumentos financieros

Durante los primeros seis meses del ejercicio 2024 y de 2023, la Sociedad ha reconocido beneficios por importe de 11.975 y 158.029 euros respectivamente, como consecuencia de las variaciones en el valor razonable del derivado implícito en el contrato de financiación de bonos convertibles (véase Nota 11).

16. Provisiones y contingencias

Durante los primeros seis meses de los ejercicios 2024 y 2023 no existen contingencias relevantes.

17. Información sobre el medio ambiente

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

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

La sensibilización medioambiental es un aspecto en auge a nivel nacional e internacional y ha puesto de manifiesto un riesgo potencial creciente para las empresas. El entorno medioambiental en que se encuentran comprendidas las actividades operativas de la Sociedad. Dado el actual modelo de negocio - centrado en el desarrollo de nuevos fármacos - en el que no se incluyen actividades de producción no se presentan riesgos relevantes relativos a actividades relacionadas con el medio ambiente.

18. Transacciones con pagos basados en instrumentos de patrimonio

El 26 de junio de 2023 la Junta General de Accionistas aprobó un Plan de Incentivo a Largo Plazo (PILP) de conformidad con el artículo 219 de la Ley de Sociedades de Capital, el artículo 11 de los Estatutos Sociales y el apartado 5.2.3. de la Política de Remuneración de Consejeros, en la medida en que se trata de un sistema de retribución vinculado al valor de cotización de la acción de ORYZON GENOMICS, S.A., dirigido a determinados directivos y personal clave, incluido el Presidente Ejecutivo.

El Plan tiene establecida una duración total de tres (3) años, correspondientes al periodo 2023-2025. La liquidación del Incentivo que, en su caso, corresponda se realizará en metálico, en función del valor de la acción de ORYZON en la fecha de finalización del Plan. Dicha liquidación se realizará en los tres meses siguientes a la fecha de finalización del Plan, en el año 2026, o en los tres meses siguientes a la fecha de liquidación anticipada en caso de consecución de uno de los hitos estratégicos definidos por ORYZON a efectos del Plan.

A 30 de junio de 2024 y 2023 no se encuentra reconocida provisión por importe alguno, al estimarse que la probabilidad de que la obligación de no atender derechos derivados del plan de incentivos a largo plazo es mayor a la probabilidad de atender obligaciones derivadas de dicho Plan. A 30 de junio de 2024 y 2023 no existen derechos devengados, pendientes de ejecución.

La Fundación Genoma España concedió en el año 2012 un préstamo como consecuencia del otorgamiento de una línea de crédito de segundas rondas de inversión. El importe pendiente de amortización de dicho préstamo asciende a 30 de junio de 2024 a 41.250 euros (63.750 euros a 31 de diciembre de 2023).

Dicho crédito tiene una opción de ejecución sobre acciones propias, en el caso de que acaeciese alguna causa de resolución anticipada contemplada en el correspondiente contrato y se requiriese la devolución del préstamo y esta no se produjese en tiempo y forma. Las acciones que podrían llegar a verse comprometidas por el saldo del préstamo pendiente de amortización a 30 de junio de 2024 podrían ascender a 27.138 acciones.

19. Subvenciones, donaciones y legados

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

Entidad otorgante	Origen	30.06.2024				Saldo final
		Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a resultados	Efecto fiscal	
<i>SUBVENCIONES DE CAPITAL</i>						
CIDEM	Adm. autonómica	598.133	-	-	-	598.133
CIDEM	Adm. autonómica	116.299	-	-	-	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	1.602.457	-	-	-	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	472.892	-	-	-	472.892
Comisión Europea	Unión Europea	278.616	-	-	-	278.616
Comisión Europea	Unión Europea	58.874	-	-	-	58.874
Comisión Europea	Unión Europea	205.026	-	-	-	205.026
Comisión Europea	Unión Europea	87.429	-	-	-	87.429
Comisión Europea	Unión Europea	321.583	-	-	-	321.583
Comisión Europea	Unión Europea	220.495	-	-	-	220.495
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	17.945	-	-	-	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	10.199	-	-	-	10.199
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	82.384	-	-	-	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	54.186	-	-	-	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	315.415	-	-	-	315.415
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	560.127	4.719	-	(1.180)	563.665
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	450.856	-	-	-	450.856
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	-	364.360	-	(91.090)	273.270
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	48.760	32.239	-	(8.060)	72.939
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	-	88.661	-	(22.165)	66.496
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	-	15.686	-	(3.921)	11.765
Total Subvenciones de Capital		5.001.676	505.665	-	(126.416)	5.880.925

		31.12.2023				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a Resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES PRÉSTAMOS BLANDOS Y TIPO 0</i>						
Ministerio de Ciencia e Innovación - Polyfarma 2011	Adm. estatal	26.864	-	-	-	26.864
Ministerio de Economía y competitividad- Polyfarma 2012	Adm. estatal	34.096	-	-	-	34.096
Ministerio de Economía y competitividad - Polyfarma 2013	Adm. estatal	9.508	-	-	-	9.508
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2012	Adm. estatal	13.585	-	-	-	13.585
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2013	Adm. estatal	10.461	-	-	-	10.461
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2012	Adm. estatal	20.643	-	-	-	20.643
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2013	Adm. estatal	71.942	-	-	-	71.942
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2014	Adm. estatal	24.493	-	-	-	24.493
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2015	Adm. estatal	59.930	-	-	-	59.930
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2016	Adm. estatal	54.637	-	-	-	54.637
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2017	Adm. estatal	47.812	-	-	-	47.812
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2016	Adm. estatal	66.629	-	-	-	66.629
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2017	Adm. estatal	81.372	-	-	-	81.372
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2018	Adm. estatal	44.541	-	-	-	44.541
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2018	Adm. estatal	44.110	-	-	-	44.110
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI-Edotem 2019)	Adm.estatal	63.610	-	-	-	63.610
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2019	Adm. estatal	45.836	-	-	-	45.836
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2020	Adm. estatal	21.183	-	-	-	21.183
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI Edotem 2020)	Adm.estatal	348.621	-	-	-	348.621
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (1ª anualidad)	Adm. estatal	5.591	-	-	-	5.591
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (2ª anualidad)	Adm. estatal	28.410	-	-	-	28.410
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (3ª anualidad)	Adm. estatal	24.941	-	-	-	24.941
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (4ª anualidad)	Adm. Estatal	14.754	-	-	-	14.754
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades – Dictionis 2023	Adm.Estatal		56.785		(14.196)	42.589
Total Subvenciones Préstamos Blandos y Tipo 0		1.163.568	56.785	-	(14.196)	1.203.157
TOTAL SUBVENCIONES		6.665.245	562.450	-	(140.612)	7.087.082

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 no se han considerado subvenciones de tipo de interés vinculadas a los préstamos bancarios.

		31.12.2023				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES DE CAPITAL</i>						
CIDEM	Adm. autonómica	598.133	-	-	-	598.133
CIDEM	Adm. autonómica	116.299	-	-	-	116.299
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	1.602.457	-	-	-	1.602.457
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	472.892	-	-	-	472.892
Comisión Europea	Unión Europea	278.616	-	-	-	278.616
Comisión Europea	Unión Europea	58.874	-	-	-	58.874
Comisión Europea	Unión Europea	205.026	-	-	-	205.026
Comisión Europea	Unión Europea	87.429	-	-	-	87.429
Comisión Europea	Unión Europea	321.583	-	-	-	321.583
Comisión Europea	Unión Europea	220.495	-	-	-	220.495
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	17.945	-	-	-	17.945
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	10.199	-	-	-	10.199
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	82.384	-	-	-	82.384
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	54.186	-	-	-	54.186
Ministerio Economía y Competitividad	Adm. estatal	315.415	-	-	-	315.415
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	560.127	-	-	-	560.127
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	-	601.142	-	(150.286)	450.856
Ministerio de Ciencia e Innovación	Adm. estatal	-	65.013	-	(16.253)	48.760
Total Subvenciones de Capital		5.002.060	666.155	-	(166.539)	5.501.676

		31.12.2023				
Entidad otorgante	Origen	Saldo inicial	Aumento / (Disminución)	Imputación a Resultados	Efecto fiscal	Saldo final
<i>SUBVENCIONES PRÉSTAMOS BLANDOS Y TIPO 0</i>						
Ministerio de Ciencia e Innovación - Polyfarma 2011	Adm. estatal	26.864	-	-	-	26.864
Ministerio de Economía y competitividad- Polyfarma 2012	Adm. estatal	34.096	-	-	-	34.096
Ministerio de Economía y competitividad - Polyfarma 2013	Adm. estatal	9.508	-	-	-	9.508
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2012	Adm. estatal	13.585	-	-	-	13.585
Ministerio de Economía y competitividad - Nanoscale 2013	Adm. estatal	10.461	-	-	-	10.461
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2012	Adm. estatal	20.643	-	-	-	20.643
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2013	Adm. estatal	71.942	-	-	-	71.942
Ministerio de Economía y competitividad - Hemafarma 2014	Adm. estatal	24.493	-	-	-	24.493
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2015	Adm. estatal	59.930	-	-	-	59.930
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2016	Adm. estatal	54.637	-	-	-	54.637
Ministerio de Economía y competitividad - retos Explora 2017	Adm. estatal	47.812	-	-	-	47.812
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2016	Adm. estatal	66.629	-	-	-	66.629
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2017	Adm. estatal	81.372	-	-	-	81.372
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Inflam 2018	Adm. estatal	44.541	-	-	-	44.541
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2018	Adm. estatal	44.110	-	-	-	44.110
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2019	Adm. estatal	45.836	-	-	-	45.836
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Combo-Epoc 2020	Adm. estatal	21.183	-	-	-	21.183
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (1ª anualidad)	Adm. estatal	5.591	-	-	-	5.591
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (2ª anualidad)	Adm. estatal	28.410	-	-	-	28.410
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (3ª anualidad)	Adm. estatal	24.941	-	-	-	24.941
Ministerio de Economía y competitividad - Retos Vencer 2020 (4ª anualidad)	Adm. estatal	-	19.672	-	(4.918)	14.754
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI-Edotem 2019)		63.610	-	-	-	63.610
Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI Edotem 2020)		348.621	-	-	-	348.621
Total Subvenciones Préstamos Blandos y Tipo 0		1.148.815	19.672	-	(4.918)	1.163.569
TOTAL SUBVENCIONES		6.150.875	685.827	-	(171.457)	6.665.245

A continuación, se presentan los saldos correspondientes a subvenciones, donaciones y legados a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023, relacionadas con el valor de los activos intangibles correspondientes a los proyectos de desarrollo reconocidos en balance:

Subvenciones reconocidas en balance por proyecto de desarrollo a 31 de diciembre de 2023

PROYECTO (Importes en miles de euros)	CAPITAL	PTMOS. TIPO 0 Y BLANDOS	TOTAL (SUBV.)
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	1.427.227	135.174	1.562.401
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	3.600.454	878.442	4.478.896
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	853.243	192.542	1.045.785
TOTAL	5.880.924	1.206.158	7.087.082

Subvenciones reconocidas en balance por proyecto de desarrollo a 31 de diciembre de 2023

PROYECTO (Importes en miles de euros)	CAPITAL	PTMOS. TIPO 0 Y BLANDOS	TOTAL (SUBV.)
Epigenéticos Oncológicos nuevas terapias (ORY-1001)	1.059.743	135.174	1.194.917
Epigenéticos neurodegenerativos (ORY-2001)	3.588.690	835.852	4.424.542
Epigenéticos nuevas terapias (ORY-3001)	853.244	192.542	1.045.786
TOTAL	5.501.677	1.163.568	6.665.245

Las subvenciones de explotación concedidas durante los seis meses del ejercicio 2024 y 2023 atendiendo a las características indicadas en las tablas siguientes y que se han imputado directamente en la cuenta de resultados han sido de 36.958 y 120.895 euros, respectivamente.

El detalle de las características esenciales de las subvenciones de explotación recibidas y reconocidas en el epígrafe “Otros ingresos de explotación – Subvenciones de explotación incorporadas al resultado del ejercicio” de la cuenta de pérdidas y ganancias adjunta es el siguiente:

30.06.2024		
Entidad otorgante	Importe concedido	Finalidad
ASEBIO (JTEC BioEurope)	540	Asistencia a Ferias y Congresos
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades	36.418	Investigación Preclínica
TOTAL	36.958	

30.06.2023		
Entidad otorgante	Importe concedido	Finalidad
ICEX (JTEC BioEurope)	1.685	Asistencia a Ferias y Congresos
Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital	6.000	Kit Digital
ACCIÓ	113.210	Investigación Preclínica
TOTAL	120.895	

20. Hechos posteriores

En el marco del contrato de financiación suscrito el 20 de noviembre de 2023 relativo a la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones, con fecha 12 de julio de 2024 le ha sido solicitada a la Sociedad una conversión de 27 bonos convertibles por 158.181 acciones de la Sociedad, quedando pendiente de ejecución la conversión, a la recepción de nuevas solicitudes de conversión, con el objeto de ser agrupadas y reducir los costes de transacción.

21. Operaciones con partes vinculadas

La política de precios seguida en la totalidad de transacciones realizadas con partes vinculadas durante el periodo cerrado a 30 de junio de 2023 y el ejercicio cerrado a 31 de diciembre de 2023 obedece a la aplicación del valor normal de mercado.

La Sociedad, a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 mantiene saldos con partes vinculadas por importe de 2.208 euros.

Las retribuciones devengadas durante los primeros seis meses del ejercicio 2024 y 2023 por la Alta Dirección de Oryzon Genomics, S.A., que a su vez son miembros del Consejo de Administración, clasificadas por conceptos, han sido las siguientes:

	30.06.2024	30.06.2023
Sueldos y salarios	217.996	209.537
Remuneración por permanencia y asistencia al consejo de administración	23.250	18.750
Total	241.246	228.287

A 30 de junio de 2024 y 2023 se han devengado retribuciones por los miembros del Consejo de Administración que no forman parte de la Alta Dirección, por su asistencia al consejo por importe de 148.000 y 132.000 euros respectivamente.

A 30 de junio de 2024 y 2023 se han devengado 12.500 euros por parte de un miembro del consejo de administración que no forman parte de la Alta dirección en concepto de servicios de consultoría científica

A 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 llevan a cabo funciones con autonomía y plena responsabilidad, solo limitadas por los criterios e instrucciones de los órganos superiores de gobierno y administración están formadas, únicamente por la Dirección General.

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

La Sociedad tiene contratada una póliza de responsabilidad civil de directores y administradores (D&O), de forma general y sin individualización por asegurado. El importe de la prima devengada correspondiente a los primeros seis meses del ejercicio 2024 asciende a una cuantía de 31.902 euros (25.615 euros en los primeros seis meses del ejercicio).

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

Administrador	Sociedad	% Participación		Cargo
		directa	indirecta	
D. Carlos Manuel Buesa Arjol	Palobiofarma, S.L.	0,21%		Socio
	Mendelion Lifescience SL	33,088%		Socio
	Viracta Therapeutics Inc	0,0009%		
Dña.Tamara Maes	Palobiofarma, S.L.	0,252%		Socio
	Mendelion Lifescience SL	45,316%		Vocal
	Bavarian Nordic A/S	0,001%		
D. Jose M ^a Echarri (*)	Palobiofarma, S.L.	-	1,25%	Vocal
	Althys Health, S.L.	0,05%	0,10%	Vocal
	Ability Pharmaceuticals, S.L.	-	0,96%	
	Laboratorios Ojer Pharma	-	0,26%	

(*) No se muestran las inversiones realizadas por vehículos gestionados por Inveready Asset Management SGEIC, S.A. en los vehículos Inveready Civilón S.C.R. S.A., Inveready Invierte Biotech II S.C.R. S.A., Inveready Biotech III S.C.R. S.A. y Inveready Biotech III Parallel S.C.R. S.A. u otros vehículos que puedan tener una vertiente similar a la de Oryzon, y cuya participación indirecta por parte de Josep Maria es inferior en todos los casos al 0,05%, por lo que en ningún caso hay control y que por parte de Josep M^a Echarri no es consejero en ninguna de las participadas que no se detallan en el cuadro anterior relacionadas con Oryzon.

22. Otra información

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

Categoría profesional	30.06.2024			
	Nº medio de empleados	Personal al 30.06.2024		Discapacidad > 33%
		Hombres	Mujeres	
Consejeros	1,0	1	-	-
Directores de área	5,0	3	2	-
Investigadores	12,5	6	7	-
Técnicos de laboratorio	16,1	5	11	-
Staff	8,5	3	6	-
Total	43,1	18	26	-

30.06.2023				
Categoría profesional	Nº medio de empleados	Personal al 30.06.2023		Discapacidad > 33%
		Hombres	Mujeres	
Consejeros	1,0	1	-	-
Directores de área	5,0	3	2	-
Investigadores	13,8	4	9	-
Técnicos de laboratorio	14,5	5	10	-
Staff	9,0	3	6	-
Total	43,3	16	27	-

Durante el periodo de seis meses finalizado el 30 de junio de 2024 y 2023, los importes recibidos por el auditor de la sociedad, Deloitte, S.L., o por cualquier empresa perteneciente a la misma red de acuerdo con la normativa reguladora de la actividad de auditoría de cuentas, han sido los siguientes:

	Miles de Euros	
	Honorarios correspondientes a Deloitte, S.L. o Empresa de la misma Red	
	30 de junio de 2024	30 de junio de 2023
Servicios de auditoría	-	-
Servicios distintos de la auditoría: Otros servicios de verificación	10	5
Total servicios profesionales	10	5

En el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 y 2023 no se han prestado “Servicios de auditoría” de estados financieros intermedios correspondientes a los ejercicios 2024 y 2023.

En el epígrafe servicios distintos de la auditoría se presentan en los primeros seis meses del ejercicio 2024, 10 miles de euros (5 miles de euros en 2023), relativos a servicios de verificación del Sistema de Control Interno de la Información Financiera (SCIIF).

FORMULACIÓN DE ESTADOS FINANCIEROS INTERMEDIOS
POR EL ÓRGANO DE ADMINISTRACIÓN

Los administradores de ORYZON GENOMICS, S.A. en sesión de Consejo de Administración celebrada, han formulado los estados financieros intermedios (balance de situación, cuenta de pérdidas y ganancias, estado de cambios en el patrimonio neto, estado de flujos de efectivo y notas memoria) de la Sociedad correspondientes al periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 que se extiende en las páginas número 1 a 75

Madrid, 26 de Julio de 2024

Don Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente

Doña Tamara Maes
Consejera

Don Josep Maria Echarri Torres
Consejero

Doña Isabel Aguilera Navarro
Consejera

Don Antonio Fornieles Melero
Consejero

Don Ramon Adell Ramon
Consejero

D. Manuel Oscar López Figueroa
Consejero

Informe de Gestión

ORYZON GENOMICS, S.A.
INFORME DE GESTION DEL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE
EL 1 DE ENERO Y EL 30 DE JUNIO DE 2024

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

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

Evolución de los negocios

La actividad de la Sociedad está centrada en el estudio, investigación, desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos epigenéticos experimentales mediante el desarrollo de moléculas químicas con aplicaciones terapéuticas en humanos y la investigación clínica en humanos de nuevas terapias con estas moléculas en el campo de la oncología y las enfermedades del sistema nervioso y la psiquiatría. La compañía se apoya de forma selectiva en alianzas con instituciones académicas y otras empresas para optimizar su exploración del potencial de fármacos epigenéticos en estas y otras indicaciones.

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

El hito más relevante alcanzado durante el primer semestre de 2024 por parte de la Sociedad ha sido haber completado el análisis de los datos del estudio clínico de Fase IIB de vafidemstat en Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) (Estudio PORTICO), tras la presentación de datos *topline* en enero de 2024. La Sociedad ha anunciado recientemente que presentará los datos finales de PORTICO en una presentación oral en la 37ª conferencia anual del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), que se celebrará del 21 al 23 de septiembre de 2024 en Milán, Italia.

PORTICO es un estudio global de Fase IIb, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con vafidemstat en pacientes con TLP con agitación/agresividad. El ensayo incluyó centros en España, Alemania, Bulgaria, Serbia y EE.UU y reclutó 210 pacientes, divididos en dos brazos. El ensayo contemplaba un análisis intermedio preespecificado con la FDA para ajustar el número definitivo de pacientes necesarios para demostrar la eficacia. A falta de un criterio de valoración regulatorio bien establecido para TLP, en este estudio se emplearon diversas escalas validadas para medir la evolución del nivel de agresividad y la propia evolución de la gravedad de la enfermedad.

La Sociedad anunció la finalización del reclutamiento de pacientes en julio de 2023 y completó el seguimiento de todos los pacientes (última visita del último paciente) en noviembre de 2023.

El 5 de enero de 2024, la Sociedad reportó los primeros resultados (*topline results*, TLR por sus iniciales inglesas) del ensayo PORTICO mediante una comunicación – Otra Información Relevante (OIR) - detallada a la CNMV. Los criterios de valoración primarios, que habían sido predefinidos como la “mejoría en Borderline Personality Disorder Checklist (BPDCL)” y “mejora de la agitación/agresividad según Clinical Global Impression – Severity Agitation/Aggression (CGI-S A/A)”, no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, sí que 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” ($p = 0,042$). Se alcanzó también 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” ($p = 0,026$). Estas mejoras estadísticas se correspondían con mejoras porcentuales sobre el resultado obtenidos por los pacientes tratados con placebo de un 29% en la escala BEST y de un 47% en la escala STAXI-2 Trait Anger. En opinión de psiquiatras que han participado en el estudio y de psiquiatras externos al estudio, pero especializados en la enfermedad TLP, este porcentaje de mejora es clínicamente significativo y puede afectar de forma significativamente positiva la vida diaria de los pacientes, de sus personas próximas y de su entorno sanitario. Los resultados de todos los criterios de valoración de todos los objetivos de eficacia primarios y secundarios del estudio favorecieron sistemáticamente a vafidemstat frente a placebo. La aplicación del Global Statistical Test (valores p del GST) confirmó una fuerte tendencia positiva consistente en todos los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios que rozaba la significación cuando se consideraban agregados todos los criterios de mejora global y agresividad ($p=0,056$). Los datos de seguridad del estudio ratificaron de nuevo que 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, la Sociedad tiene previsto realizar a finales del verano de 2024 una reunión de final de Fase II con la FDA para discutir un estudio de Fase III registracional para el tratamiento del TLP

La Sociedad dispone de la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para llevar a cabo EVOLUTION, un estudio de Fase IIb, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de vafidemstat para tratar los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia (SCZ). El ensayo está activo y ha continuado el reclutamiento de pacientes durante el primer semestre de 2024.

La literatura científica ha demostrado también que la inhibición de LSD1 puede compensar los efectos de una serie de fallos genéticos que se producen en el Síndrome de Kabuki (SK) y en otros trastornos del SNC. En este sentido, durante el primer semestre de 2024 Oryzon ha continuado ultimando el diseño del protocolo de un nuevo ensayo clínico con vafidemstat en SK conjuntamente con líderes de opinión, expertos regulatorios en enfermedades raras y otros expertos. Este ensayo de Fase I/II, denominado HOPE, será un ensayo multicéntrico, multibrazo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para explorar la seguridad y la eficacia de vafidemstat para mejorar diversas deficiencias descritas en pacientes con SK. . La Sociedad espera solicitar el IND a la FDA para este ensayo clínico en un futuro próximo sujeto a la captación de recursos adicionales.

Durante el primer semestre de 2024 la Sociedad ha publicado los resultados finales del estudio ALICE en la revista *Lancet Haematology*, una revista especializada internacional de primer nivel y con gran índice de impacto (JIF de 24.7). ALICE fue un ensayo clínico de Fase IIa con iadademstat en leucemia mieloide aguda (LMA), que reclutó los 36 pacientes previstos, y cuyos resultados positivos se presentaron en Diciembre de 2022 en la conferencia médica ASH, con datos globales de respuesta muy positivos (81% en CR+CRi+PR), de las cuales el 64% fueron remisiones de alta calidad (CR-CRi) y duraderas (68% > 6 meses, 30% > 18 meses), con algunos pacientes continuando bajo medicación por criterio compasivo después de 3 y 4 años del inicio del tratamiento. La Sociedad está ampliando el desarrollo clínico de iadademstat a través de los llamados Investigator-initiated studies (IIS), estudios clínicos liderados por instituciones hospitalarias de prestigio en EEUU, en los que Oryzon suministra el fármaco. El primer estudio IIS de iadademstat es un estudio liderado por Oregon Health & Science University (OHSU) de EE.UU., donde se evaluará iadademstat en combinación con venetoclax y azacitidina para el tratamiento de pacientes de LMA de primera línea. Este estudio recibió la aprobación de la FDA en el 4T2023 y se espera que empiece a reclutar pacientes durante el 3T2024. Este estudio continúa de forma estratégica la exploración de las opciones de nuestro fármaco para el tratamiento de pacientes de LMA de primera línea que habíamos iniciado con éxito en ALICE.

La compañía ha seguido avanzando durante el primer semestre de 2024 en nuevos estudios clínicos de iadademstat. En el ámbito de la LMA, la Sociedad ha proseguido con el desarrollo de iadademstat con FRIDA (NCT05546580), un estudio multicéntrico en abierto de Fase Ib para investigar la eficacia y seguridad de iadademstat en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA con mutación FLT3 que son refractarios o que han recaído después de una o dos líneas previas de tratamiento. Los objetivos primarios del estudio son evaluar la seguridad y tolerabilidad de iadademstat en combinación con gilteritinib en pacientes con LMA R/R con mutación FLT3 y establecer la Dosis Recomendada para la Fase 2 (RP2D) para esta combinación. Los objetivos secundarios del estudio incluyen la evaluación de la eficacia del tratamiento, medida como la tasa de remisión completa y remisión completa con recuperación hematológica parcial (CR/CRh), la duración de las respuestas (DoR) y la evaluación de la enfermedad residual medible (MRD). FRIDA se lleva a cabo en 10-15 centros en EE.UU. incluyendo el Massachusetts General Hospital, Johns Hopkins University School of Medicine y Mount Sinai Hospital entre otros. El estudio prevé reclutar hasta aproximadamente 45 pacientes, y en caso de resultados positivos, la Compañía y la FDA han acordado realizar una reunión para discutir el mejor plan para seguir desarrollando esta combinación para esta población de pacientes con LMA tan necesitada de tratamientos nuevos. FRIDA se halla en la actualidad en fase activa de reclutamiento de pacientes.. La compañía ha finalizado el reclutamiento de las dos primeras cohortes y está incluyendo pacientes adicionales de una tercera cohorte de acuerdo con el protocolo aprobado por la FDA. La compañía presentó recientemente resultados preliminares de este ensayo en el Congreso de la Sociedad Europea de hematología (EHA-2024), celebrado en Madrid del 13 al 16 de junio. La combinación de iadademstat y gilteritinib fue segura y bien tolerada, sin notificaciones de toxicidades limitantes de la dosis (DLT por sus siglas en inglés) en el periodo de evaluación de DLT de 28 días en las dos primeras cohortes: cohorte inicial (n=6, iadademstat 100 µg) y cohorte DL-1 (n=7, iadademstat 75 µg). No se produjeron acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) inesperados. Se observó una actividad antileucémica alentadora, con 9 de 13 pacientes (69%) logrando la eliminación de blastos de la médula ósea en el primer ciclo. Cinco de 13 pacientes (38%) alcanzaron una remisión completa (RC), remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh) o remisión completa con recuperación incompleta del hemograma (RCi). Cabe destacar que 11 de los 13 pacientes eran refractarios a regímenes de tratamiento estándar previos, incluidos venetoclax, regimen 7+3 y midostaurina. Dos pacientes han sido sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas. La recuperación del recuento plaquetario ha sido lenta en la mayoría de los pacientes, lo que ha limitado hasta ahora una transición rápida del estado morfológico libre de leucemia a RC/RCh. Dado que LSD1 desempeña un papel clave en la hematopoyesis y que las dos dosis de iadademstat evaluadas en las dos primeras cohortes mostraron una ocupación total de la diana LSD1 (≈90%), se están investigando dosis más bajas con el objetivo de mantener la eficacia y mejorar la recuperación plaquetaria, de acuerdo con el Proyecto Optimus de la FDA que requiere identificar la dosis mínima segura y biológicamente activa. FRIDA está actualmente reclutando pacientes en la tercera cohorte (DL-2,

iadademstat 75 µg, 3 semanas de tratamiento por ciclo); se han reclutado dos pacientes, sin que hasta la fecha se hayan notificado DLTs.

La compañía cree que también existe un potencial significativo para iadademstat en cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) y está considerando combinaciones con fármacos asociados que tienen un impacto hematológico menos pronunciado que las quimioterapias basadas en platino. Uno de los fármacos candidatos son los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI). La Sociedad dispone de 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), bajo el que Oryzon y el NCI colaborarán en el posible desarrollo clínico adicional de iadademstat en diferentes tipos de cánceres sólidos y hematológicos, la Sociedad anunció en abril de 2024 que la aprobación de FDA del IND para iniciar el primer estudio bajo este acuerdo marco CRADA. Será un estudio de Fase I/II de iadademstat combinado con terapia de mantenimiento con ICI (atezolizumab o durvalumab) tras quimioinmunoterapia inicial en pacientes con CPCP metastásico en primera línea (NCT06287775). El objetivo principal del estudio es comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) entre la combinación de iadademstat más ICI frente al mantenimiento de ICI solo. Los objetivos secundarios son i) Comparar la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG) entre los brazos de tratamiento, y ii) Evaluar la seguridad de la combinación de iadademstat más ICI. Este estudio clínico será llevado a cabo y esponsorizado por el NCI, y la Dra. Noura Choudhury del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) será la principal IP de este ensayo, que se realizará en una serie de prestigiosos centros oncológicos de EE.UU., como el MSKCC, el JHU Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center y muchos otros. El ensayo tiene previsto reclutar a 45-50 pacientes..

Con la información obtenida en el ensayo CRADA anterior y de conseguir los niveles de eficacia esperados, la Sociedad ha anunciado su intención de ejecutar un ensayo clínico, STELLAR, que será un ensayo de Fase II esponsorizado por la Sociedad, y que tendrá un diseño aleatorizado en abierto con dos brazos, para evaluarla combinación de iadademstat con un inhibidor de punto de control inmunitario en pacientes con CPCP metastásico en primera línea, que se llevará a cabo en Estados Unidos. La Sociedad planea solicitar el IND a la FDA para este ensayo clínico en 2025.

La compañía ha seguido avanzando asimismo en la evaluación de oportunidades comercialmente significativas adicionales para iadademstat. La FDA aprobó en su día el IND para realizar un estudio colaborativo de Fase II con el Fox Chase Cancer Center (FCCC), una institución hospitalaria de prestigio de los EE.UU. para estudiar la terapia de combinación de iadademstat con paclitaxel en pacientes con CPCP refractario al platino y cánceres neuroendocrinos extrapulmonares. Este estudio ha continuado reclutando pacientes durante el primer semestre de 2024.

Durante el primer semestre de 2024 la compañía ha continuado con ORY-3001, un inhibidor selectivo de LSD1, que la compañía ha enfocado para el tratamiento de enfermedades no oncológicas como la anemia falciforme y que también tiene potencial para ser un back up de ORY-1001, y ha explorado nuevas dianas epigenéticas en un esfuerzo por ampliar su plataforma, estando inmersa en el descubrimiento y desarrollo preclínico de otras pequeñas moléculas dirigidas a histonas deacetilasas, en concreto la histona deacetilasa 6 (“HDAC-6”). Fruto de este esfuerzo, la Sociedad nominó en 2023 el compuesto ORY-4001, un inhibidor altamente selectivo de HDAC-6, como candidato preclínico para su desarrollo clínico en esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Charcot-Marie Tooth (CMT). Este compuesto es un inhibidor de la HDAC-6 con una farmacología excelente y una selectividad muy alta frente a otras clases de HDAC, lo que se traduce en un perfil de seguridad notable que evita la hematoxicidad. El compuesto presenta fuertes propiedades antiinflamatorias y datos in vivo positivos en modelos inflamatorios.

ORY-4001 está avanzando actualmente en su caracterización en estudios de seguridad/toxicología regulatorios en colaboración con la ALS Association americana, la mayor organización filantrópica del mundo dedicada a financiar la investigación de la ELA.

Los proyectos de colaboración público-privada MODERN y DITIONIS cuentan con financiación por parte de la Agencia Estatal de Investigación y del Ministerio de Ciencia e Innovación dentro del marco del plan de recuperación, transformación y resiliencia financiado por la Unión Europea (NextGenerationEU) y se encuentran en ejecución.

Situación Financiera

A 30 de junio de 2024, la sociedad dispone de efectivo y otros activos líquidos equivalentes por importe de 10.076.217 euros. La deuda financiera a largo y a corto plazo asciende a 6.833.765 y a 11.471.521 de euros respectivamente, dentro de la deuda a corto plazo figuran las partidas de obligaciones y otros valores negociables y derivados por importes de 4.750.920 y 109.710 euros cancelables contra patrimonio neto, al corresponder a un programa de bonos convertibles.

El periodo medio de pago en los primeros seis meses del año 2024 ha sido de 29 días.

Evolución previsible

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

Actividades de investigación y desarrollo

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

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

Riesgos

La Sociedad durante los primeros seis meses del ejercicio 2024, ha continuado de forma activa con su programa preventivo de cumplimiento penal para la protección de la responsabilidad de las personas jurídicas. Así mismo el programa preventivo está dotado de recursos financieros, materiales y personales para dar suficiente cobertura a las actividades preventivas. La figura del oficial de cumplimiento o *Compliance Officer*, dota de recursos de coordinación y seguimiento para garantizar de forma permanente la continuidad a las actividades preventivas establecidas.

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

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

Riesgos operativos

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

- *Regulatorio:*

El sector de la biotecnología está sujeto a una exhaustiva regulación en todas las jurisdicciones en las que opera, así como a incertidumbres de carácter regulatorio. Cualquier cambio en las leyes y regulaciones que afecten a dicho sector, podría afectar adversamente al negocio de ORYZON, a su situación financiera y a su cuenta de resultados, así como a la planificación, ejecución y financiación de la actividad de I+D y a las ayudas financieras y fiscales que recibe.

- *Dependencia:*

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

- *Competencia:*

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

- *Propiedad industrial:*

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

- *Personal clave:*

La sociedad tiene un tamaño reducido y una alta complejidad que podría situarse al nivel de grandes multinacionales. La sociedad requiere de profesionales de alta capacitación que puedan gestionar al mismo tiempo una gran variedad de materias con un alto grado de eficiencia y efectividad, así como de alta especialización técnica que se encuentra también limitada en el mercado de trabajo. La sociedad se enfrenta a una intensa competencia con otras compañías, instituciones académicas, entidades gubernamentales y otras organizaciones, por lo que podría no ser capaz de atraer y retener a personal cualificado. La pérdida de personal cualificado o la imposibilidad de atraer y retener al personal cualificado que se requiere para el desarrollo de sus actividades puede tener un efecto negativo para el negocio.

- *Licencias:*

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en la concesión de acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta hasta Fase IIb, pudiendo optar a acuerdos de licencia en cualquiera de sus fases previas, (preclínica, Fase I, Fase IIa y Fase IIb) todo sin perjuicio de que, en caso de existir financiación disponible, la Sociedad pudiese llegar a desarrollar productos hasta Fase III o llegar a mercado en alguna indicación que requiriese un reducido volumen de reclutamiento de pacientes. La Sociedad, no ha suscrito durante el año 2023 acuerdos de licencia y tiene dos (2) fármacos en fase II de desarrollo clínico: (i) IADADEMSTAT (también conocido como ORY-1001), un inhibidor selectivo de LSD1 para oncología; y (ii) VAFIDEMSTAT (también conocido como ORY-2001), un inhibidor de LSD1 optimizado para el SNC, para uso en enfermedades del SNC y trastornos psiquiátricos, y otros programas en etapas más tempranas de desarrollo. La cartera de proyectos de la Sociedad también incluye ORY-3001, un inhibidor selectivo de LSD1 para el tratamiento de enfermedades no oncológicas, ORY-4001, un inhibidor de HDAC-6 altamente selectivo para el tratamiento de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras, y programas adicionales en etapas más tempranas de desarrollo

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

Riesgos Financieros

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

a) *Riesgo de crédito*

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

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

b) Riesgo de liquidez

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

El modelo de negocio de la Sociedad se basa en el desarrollo de fármacos y en establecer acuerdos de licencia con compañías farmacéuticas para las últimas fases de desarrollo clínico y comercialización, pudiendo optar a acuerdos de licencia en cualquiera de sus fases previas. No obstante, a la fecha de cierre de los estados financieros adjuntos, la Sociedad no tiene suscritos acuerdos de licencia sobre fármacos desarrollados por ésta y en la medida en que no se perciben ingresos de licencia, la Sociedad presenta resultados negativos. En este sentido, y de acuerdo con el modelo de negocio las pérdidas para el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 y para el ejercicio 2023 han ascendido a 1.040.154 y 3.352.943 euros respectivamente.

Con el objeto de dar continuidad a las actividades del modelo de negocio, es decir, a las actividades de inversión en investigación y desarrollo, y sus costes operativos y financieros, la Sociedad dispone de efectivo y otros activos líquidos equivalentes y aporta nuevos recursos de actividades de financiación con el objeto de afrontar al menos, sus compromisos de pago a corto plazo a partir de la fecha de los estados financieros adjuntos. En este sentido, a 31 de diciembre de 2023 la sociedad disponía de 12.256.912 euros de efectivo y otros activos líquidos equivalentes, y durante periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024, la Sociedad, ha tenido cobros por la emisión de instrumentos de pasivo financiero por un importe de 9.720.156 euros. A 30 de junio de 2024, la sociedad dispone de 10.076.217 euros de efectivo y otros activos líquidos equivalentes, y espera continuar con su política de financiación recurrente en función de la disponibilidad de los mercados.

c) Riesgo de tipo de interés

Con el objeto de reducir los impactos derivados de potenciales aumentos del tipo de interés, la sociedad tiene contratada parte de su financiación a tipos de interés fijos, no obstante, la reciente evolución de tipos de interés ha reducido las posibilidades de incorporar financiación a tipos de interés fijo reduciendo la capacidad de mitigación de este riesgo.

A 30 de junio de 2024, la Sociedad no ha contratado derivados de tipos de interés, siendo el riesgo de tipos de interés moderado.

El 74,02% de deuda financiera a 30 de junio de 2024 se encuentra sometida a tipos de interés nominal fijo medio del 0,92% (1,28% a 31 de diciembre de 2023), y el 25,98% se encuentra sometido a tipo de interés nominal variable medio del 5,50% (5,39% a 31 de diciembre de 2023)

El tipo de interés nominal medio correspondiente a la totalidad de deuda financiera pendientes de amortizar a 30 de junio de 2024 y a 31 de diciembre de 2023 asciende al 2.11% y 1,91%, respectivamente.

El análisis de sensibilidad a efectos de tipos de interés sobre saldos pendientes de amortizar, para un periodo de doce meses con respecto al 30 de junio de 2024 y el 31 de diciembre de 2023 implica una variación incremental de 49 y 41 miles de euros respectivamente, por cada 100 puntos porcentuales de incremento de tipos de interés, aplicables sobre los tipos variables y sometidos a posibles impactos negativos.

d) Riesgo de tipo de cambio.

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

Otros riesgos

Riesgos medioambientales: la normativa medioambiental vigente no afecta de forma relevante a las actividades desarrolladas por la Sociedad. El actual modelo de negocio centrado en el desarrollo de nuevos fármacos en el que no se incluyen actividades de producción no ha mostrado riesgos relevantes relativos a actividades relacionadas con el medioambiente.

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

Responsabilidad Social Corporativa e información no financiera

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

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2024, cabe destacar las siguientes iniciativas:

a) Ensayos clínicos

A lo largo de los primeros seis meses del ejercicio 2024, Oryzon ha promovido ensayos clínicos en diversos centros de investigación nacionales e internacionales, a continuación, se presentan los centros de investigación en los que se han promovido ensayos clínicos a lo largo de dicho periodo:

Ensayo clínico EVOLUTION (ORY-2001)

- Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)
- Hospital del Mar – IMIM (Barcelona)
- Hospital General de Villalba (Villalba)
- Hospital Alvaro Cunqueiro (A Coruña)
- Hospital Clínic (Barcelona)
- Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona)
- Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
- Complejo Asistencial de Zamora (Zamora)
- Centro Salud Mental La Ería (Oviedo)
- Hospital de Burgos (Burgos)
- Hospital General Universitario de Elche (Elche)
- Hospital Quirón Málaga (Málaga)

Ensayo clínico FRIDA (ORY 1001)

- Michigan General Hospital (MA, USA)
- UPMC Hillman Cancer Center (PA, USA)
- Oregon Health & Science University (OR, USA)
- The Johns Hopkins University (MD, USA)
- Miami Cancer Institute (FL, USA)
- Banner MD Anderson Cancer Center (AZ, USA)
- The University of Arizona Cancer Center – North Campus (AZ, USA)
- Rutgers, The State University (NJ, USA)

- Mount Sinai Hospital (NY, USA)
- Sarah Cannon Research Institute, LLC (TN, USA)
- Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami Hospital and Clinics (FL, USA)
- The Ohio State University Wexner Medical Center – James Cancer Hospital (OH, USA)
- The Medical College of Wisconsin (WI, USA)
- West Virginia University Cancer Institute (WV, USA)
- Duke University Cancer Institute (NC, USA)

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

Acciones propias

El total de acciones propias a 30 de junio de 2024 asciende a 1.070.583. Estas acciones se mantienen en régimen de autocartera en virtud de la autorización de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 15 de junio de 2006, de la Junta General Ordinaria de Accionistas celebrada el 29 de junio de 2009, y de la Junta General Extraordinaria de Accionistas de Oryzon celebrada el 18 de septiembre de 2014.

Periodo medio de pagos a proveedores

A continuación, se detalla la información requerida por la Disposición adicional tercera de la Ley 18/2022, de 28 de septiembre, de creación y crecimiento de empresas y Ley 15/2010, de 5 de julio (modificada a través de la Disposición final segunda de la Ley 31/2014, de 3 de diciembre) preparada conforme a la Resolución del ICAC de 29 de enero de 2016, sobre la información a incorporar en la memoria de los estados financieros intermedios en relación con el periodo medio de pago a proveedores en operaciones comerciales:

Concepto	a 30.06.2024	a 31.12.2023
	Días	Días
Periodo medio de pago a proveedores	29	29
Ratio de operaciones pagadas	31	30
Ratio de operaciones pendientes de pago	13	13

Concepto	30.06.2024	a 31.12.2023
	Importe euros	Importe euros
Total pagos realizados	5.948.960	19.692.062
Total pagos pendientes	652.089	1.423.753

A continuación, se detalle el volumen monetario y número de facturas pagadas dentro del plazo legal establecido.

El plazo máximo legal de pago aplicable a la Sociedad en el periodo de seis meses terminado el 30 de junio de 2024 y en el ejercicio 2023 según la Ley 3/2004, de 29 de diciembre, por la que se establecen medidas de lucha contra la morosidad en las operaciones comerciales, es de 60 días.

	30.06.2024	31.12.2023
Volumen monetario (euros)	5.948.960	19.666.360
<i>Porcentaje sobre el total de pagos realizados</i>	90,12 %	99,87%
Número de facturas	1.644	3.132
<i>Porcentaje sobre el total de facturas</i>	89,78 %	99,05%

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

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

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

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

Hechos posteriores

En el marco del contrato de financiación suscrito el 20 de noviembre de 2023 relativo a la emisión de bonos convertibles en nuevas acciones, con fecha 12 de julio de 2024 le ha sido solicitada a la Sociedad una conversión de 27 bonos convertibles por 158.181 acciones de la Sociedad, quedando pendiente de ejecución la conversión, a la recepción de nuevas solicitudes de conversión, con el objeto de ser agrupadas y reducir los costes de transacción.

FORMULACIÓN DEL INFORME DE GESTION POR EL ÓRGANO DE ADMINISTRACIÓN

Los administradores de ORYZON GENOMICS, S.A. en sesión de Consejo de Administración celebrada, han formulado el informe de gestión de la Sociedad correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2024 que se extiende en las páginas número 1 a 14.

Madrid, 26 de Julio de 2024

Don Carlos Manuel Buesa Arjol
Presidente

Doña Tamara Maes
Consejera

Don Josep Maria Echarri Torres
Consejero

Doña Isabel Aguilera Navarro
Consejera

Don Antonio Fornieles Melero
Consejero

Don Ramon Adell Ramon
Consejero

D. Manuel Oscar López Figueroa
Consejero