

RAPORT BIEŻĄCY 18/2020 **15 CZERWCA 2020 r.**

Strategia Ryvu Therapeutics S.A. na lata 2020-2022

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. z siedzibą w Krakowie ("Emitent", "Spółka") informuje o podjęciu w dniu 15 czerwca 2020 roku uchwały w sprawie przyjęcia nowej Strategii Ryvu Therapeutics S.A. na lata 2020-2022 ("Strategia"), która rozwija i rewiduje założenia strategii przyjętej przez Spółkę na lata 2017-2021 opublikowanej w RB nr 27/2017 z dnia 2 sierpnia 2017 roku (przed podziałem Emitenta).

Nowa Strategia Spółki zakłada:

- Ukończenie badania klinicznego I fazy wiodącego programu SEL120 w ostrej białaczce szpikowej (AML) oraz zespole mielodysplastycznym (MDS)
- Rozszerzenie rozwoju klinicznego SEL120 poprzez rozpoczęcie nowej I fazy badania klinicznego w wybranych wskazaniach guzów litych
- Wsparcie rozwoju klinicznego II fazy programu SEL24/MEN1703 rozwijanego przez Menarini w AML
- Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla projektów antagonisty A2A/B i agonisty STING oraz wprowadzenie co najmniej jednego z nich do I fazy badań klinicznych
- Umocnienie pozycji Spółki w zakresie odkrywania i rozwoju nowych terapii onkologicznych celujących w mechanizmy syntetycznej letalności i regulacji odpowiedzi immunologicznej i dostarczaniu kolejnych kandydatów na leki
- Podpisywanie umów partneringowych na wybrane programy wczesnej fazy ze spółkami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi, zapewniającymi synergistyczne kompetencje i zasoby dla działalności Emitenta, jak również zawarcie co najmniej jednej nowej umowy partneringowej w roku 2020.

Na realizację przyjętej Strategii Spółka planuje przeznaczyć do końca 2021 roku 227.4 mln PLN, z czego 33.5 mln PLN na rozwój SEL120 w AML/MDS, w tym zakończenie badania fazy I, 34.3 mln PLN na rozwój kliniczny SEL120 poprzez rozpoczęcie nowej I fazy badania klinicznego w wybranych wskazaniach guzów litych, 32.3 mln PLN na rozwój projektów przedklinicznych, obejmujących rozpoczęcie badania klinicznego dla dwóch programów obszaru immuno-onkologii: antagonisty A2A/B oraz agonisty STING, 75.3 mln PLN na rozwój programów fazy odkrycia w obszarach syntetycznej letalności oraz immuno-onkologii, 16.6 mln PLN na infrastrukturę Centrum Odkrywania Leków Ryvu oraz nakłady odtworzeniowe z nim związane, zaś 35.5 mln PLN na pokrycie kosztów ogólnych i administracyjnych.

Zarząd Emitenta uznał przyjęcie Strategii rozwoju na lata 2020-2022 za istotne zdarzenie, ze względu na wytyczenie w Strategii głównych celów Emitenta, których osiągnięcie będzie miało wpływ na przyszłą sytuację finansową Spółki oraz na dalsze perspektywy jej rozwoju.

Pełna treść Strategii stanowi załącznik do niniejszego raportu.

Podstawa prawna: art. 17 ust. 1 MAR

Osoby reprezentujące Spółkę:

- Paweł Przewięźlikowski – Prezes Zarządu
- Krzysztof Brzózka – Wiceprezes Zarządu

Strategia Ryvu Therapeutics na lata 2020-2022

Streszczenie

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. ("Ryvu Therapeutics" lub "Ryvu") prezentuje akcjonariuszom oraz interesariuszom strategię rozwoju na lata 2020-2022. Koncentrujemy się w niej na kontynuacji wypełniania naszej misji, którą jest odkrywanie i rozwój leków poprawiających życie pacjentów onkologicznych oraz ich rodzin. Według zakładanego planu rozwoju, do końca 2022 roku Ryvu planuje:

- Ukończenie badania klinicznego I fazy wiodącego programu SEL120 w ostrej białaczce szpikowej (AML) oraz zespole mielodysplastycznym (MDS);
- Rozszerzenie rozwoju klinicznego SEL120 poprzez rozpoczęcie nowej I fazy badania klinicznego w wybranych wskazaniach guzów litych;
- Wsparcie rozwoju klinicznego II fazy programu SEL24/MEN1703 rozwijanego przez Menarini w AML;
- Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla projektów antagonisty A2A/A2B i agonisty STING oraz wprowadzenie co najmniej jednego z nich do I fazy badań klinicznych;
- Umocnienie pozycji Spółki w zakresie odkrywania i rozwoju nowych terapii onkologicznych celujących w mechanizmy syntetycznej letalności i regulacji odpowiedzi immunologicznej i dostarczaniu kolejnych kandydatów na leki;
- Podpisywanie umów partneringowych na wybrane programy wczesnej fazy ze spółkami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi, zapewniającymi synergistyczne kompetencje i zasoby dla działalności Spółki, jak również zawarcie co najmniej jednej nowej umowy partneringowej w roku 2020.

1. Ukończenie rozwoju klinicznego I fazy wiodącego programu SEL120 w ostrej białaczce szpikowej (AML) i zespole mielodysplastycznym (MDS). Rozszerzenie potencjału terapeutycznego SEL120 w guzach litych. SEL120 to wysoce selektywny, pierwszy w swojej klasie inhibitor CDK8/CDK19 o szerokim potencjale w wielu wskazaniach, w tym nowotworach krwi i guzach litych. SEL120 jest wiodącym programem klinicznym Ryvu, do którego Spółka posiada prawa własności. W latach 2020-2022 Ryvu planuje kontynuację rozwoju SEL120 w I fazie badań klinicznych w AML/MDS oraz rozszerzenie potencjału terapeutycznego SEL120 w guzach litych, w tym nowotworach piersi. Celem jest osiągnięcie następujących kamieni milowych: końcowe wyniki fazy I SEL120 w AML/MDS w 2021; wejście SEL120 do fazy I badań klinicznych we wskazaniach guzów litych w 2021.

2. Wspieranie partnera Menarini w dalszym rozwoju SEL24/MEN1703 w badaniach klinicznych II fazy prowadzonych w AML. SEL24/MEN1703 to pierwszy w swojej klasie dualny inhibitor kinaz PIM/FLT3, rozwijany we współpracy z partnerem – Menarini. Program uzyskał zgodę FDA na rozpoczęcie II fazy badań klinicznych w ostrej białaczce szpikowej (AML). Finalne dane fazy II dla SEL24/MEN1703 spodziewane są w 2022 r. Daty publikacji będą zależały od decyzji komitetu sterującego projektem Menarini / Ryvu.

- 3. Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla antagonisty A2A/A2B i agonisty STING oraz wprowadzenie co najmniej jednego z nich do I fazy badań klinicznych** Ryvu planuje rozpoczęcie rozwoju klinicznego dla przynajmniej jednego z dwóch wysoce obiecujących kandydatów z portfolio projektów wczesnych. W 2020 planowane jest rozpoczęcie badań przygotowujących do wprowadzenia do fazy klinicznej (ang. IND-enabling studies) dla dualnego antagonisty receptorów adenylinowych A2A/A2B oraz małocząsteczkowego agonisty białka STING. Badania powinny doprowadzić do zgłoszeń IND w drugiej połowie 2021 i umożliwić wprowadzenie kandydata na lek z przynajmniej jednego z programów do badań klinicznych I fazy w 2022 r.
- 4. Umocnienie pozycji Spółki w zakresie odkrywania i rozwoju nowych terapii onkologicznych celujących w mechanizmy syntetycznej letalności i regulacji odpowiedzi immunologicznej dostarczając kolejnych nowatorskich kandydatów na leki.** W 2022 oraz w następnych latach Ryvu zamierza doprowadzić do zaawansowanego etapu optymalizacji struktury wiodącej lub badań przedklinicznych projekty z wczesnego portfolio, w tym cele biologiczne z zakresu immunonkologii (inhibitor HPK1 oraz nowe cele) i syntetycznej letalności (inhibitor SMARCA2 oraz nowe cele). Kandydaci z portfolio wczesnych projektów powinni znacząco wzmocnić potencjał wzrostu firmy i stać się obiecującymi czynnikami napędzającymi wartość Ryvu w przyszłości.
- 5. Podpisywanie umów partnerskich na wybrane programy wczesnej fazy ze spółkami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi zapewniającymi synergistyczne kompetencje i zasoby dla działalności Emitenta, jak również zawarcie co najmniej 1 nowej umowy partneringowej w roku 2020.** W naszym rozwoju biznesowym skupimy się na partnerach mogących zapewnić dodatkową ekspertyzę w zakresie guzów litych, doświadczenie w prowadzeniu dużych badań klinicznych – zwłaszcza w terapii skojarzonej oraz rozwoju leków sierocych (ang. orphan drugs). Współpraca zapewni dalsze zasoby finansowe, które pozwolą na sprawny i skuteczny rozwój programów należących do Ryvu w połączeniu z finansowaniem otrzymanym z grantów publicznych oraz rynku kapitałowego. W naszej strategii nawiązywania współprac zakładamy zachowanie po stronie Ryvu coraz większej części czynników ekonomicznych związanych z umową, w tym regionalnych praw do komercjalizacji programów. Ryvu planuje podpisanie przynajmniej jeszcze jednej umowy partneringowej w 2020.

Budżet i finansowanie badań i rozwoju w okresie H2 2020 – 2021. W obecnym całkowitym budżecie na okres H2 2020-2021, Spółka planuje łączne koszty na poziomie ok. 227.4 PLN mln [\$57.7m¹], z czego ok. 33.5 PLN mln [\$8.5m] zostanie przeznaczony na rozwój kliniczny SEL120 w AML/MDS, ok. 34.3 PLN mln [\$8.7m] na rozwój kliniczny SEL120 w guzach litych, ok. 32.3 mln PLN [\$8.2m] na rozwój przedkliniczny antagonisty A2A/A2B oraz agonisty STING, a ok. 75.3 PLN mln [\$19.1m] na rozwój projektów w fazie odkrycia. W okresie H2 2020 – 2021, Spółka planuje wydatki na poziomie ok. 16.6 PLN mln [\$4.2m] na centrum badawczo-rozwojowe Ryvu i nakłady odtworzeniowe oraz ok. 35.5 PLN mln [\$9.0m] na sfinansowanie kosztów ogólnych i administracyjnych.

¹ Kurs dla przeliczeń dolarowych w sekcji „Budżet i finansowanie badań i rozwoju w okresie H2 2020 – 2021” wg. NPB z dnia 15 czerwca 2020; 1\$ = 3.9413 PLN

Zarząd spółki zakłada, że powyższe wydatki inwestycyjne zostaną sfinansowane ze środków własnych, kamieni milowych i przyznanych oraz przyszłych dotacji, a także ze środków pozyskanych w formie nowego podwyższenia kapitału (mniej niż 20% łącznej sumy akcji dopuszczonych do obrót na rynku głównym Giełdy Papierów Wartościowych w Warszawie, tj. do 2 384 245 akcji, co stanowi 14,93% ogólnej liczby akcji). Zarząd zakłada pozyskanie ok. 150 PLN mln [\$38m] z emisji akcji [zależnie od sytuacji rynkowej].



1. Ryvu – informacje na temat Spółki

Ryvu zostało założone w 2007 roku przez Pawła Przewięźlikowskiego (obecnego prezesa Ryvu Therapeutics S.A.) oraz Bogusława Sieczkowskiego (obecnego prezesa Selvita S.A.). Do września 2019 roku Ryvu funkcjonowało pod nazwą Selvita w hybrydowym modelu złożonym z dwóch niezależnych obszarów biznesowych: segmentu innowacyjnego (własne projekty odkrywania oraz rozwoju leków oraz badań klinicznych) oraz segmentu usługowego (usługi CRO świadczone na rzecz zewnętrznych klientów). Selvita była notowana na rynku głównym Giełdy Papierów Wartościowych w Warszawie od 2014 roku. We wrześniu 2019 roku, w rezultacie podziału segment usługowy (CRO) został wydzielony do odrębnej spółki, a Spółka zmieniła nazwę na „Ryvu Therapeutics” (spółka CRO przyjęła nazwę „Selvita”).

W 2017 roku, po zawarciu z Menarini Group umowy licencyjnej najbardziej zaawansowanego projektu Spółki – SEL24 (będącego wówczas na etapie rozpoczęcia I fazy badań klinicznych), Spółka opublikowała swoją strategię rozwoju na lata 2017-2021, która koncentrowała się na generowaniu wartości dodanej poprzez finansowanie początkowych faz badań klinicznych we własnym zakresie. Głównymi celami strategii 2017-2021 był rozwój kliniczny SEL120, naszego wiodącego projektu, pierwszego w swojej klasie inhibitora CDK8/19 w nowotworach układu krwiotwórczego, a także w guzach litych. SEL120 wszedł do I fazy badań klinicznych w roku 2019. Do ostatnich kluczowych osiągnięć Ryvu należy zaliczyć również: zakończenie fazy I SEL24/MEN1703, istotny rozwój portfolio projektów w fazie odkrycia, w tym projektów A2A oraz STING, a także zakończenie budowy Centrum Rozwoju Leków. Ponadto, możliwości naukowe oraz biznesowe Spółki zostały potwierdzone przez zawarcie umowy współpracy badawczej z Galapagos w 2020 roku oraz dalszy rozwój NodThera, spin-off'u Ryvu, która pozyskała \$55m w czerwcu 2020 roku na dalszy rozwój w obszarze leków chorób zapalnych.

Kontynuując zamierzenia wskazane w strategii opublikowanej w 2017 roku, niniejszy dokument prezentuje zrewidowaną, średniookresową strategię Ryvu oraz cele związane z rozwojem klinicznym oraz planami w obszarze rozwoju leków na lata 2020-2022.

2. Przegląd portfolio projektów i plany rozwojowe na lata 2020-2022

Program/ target name	Indication	Discovery and preclinical	Phase 1	Phase 2	Partners / Collaborators	Anticipated Milestones		
						2020	2021	2022+
SEL24 / MEN1703 PIM / FLT3	AML					<ul style="list-style-type: none"> Ph. I data Ph. II initiation 	<ul style="list-style-type: none"> Ph. II interim data 	<ul style="list-style-type: none"> Ph. II complete
SEL120 CDK8	AML / MDS					<ul style="list-style-type: none"> Ph. I dose escalation 	<ul style="list-style-type: none"> Initial Ph. Ib data Final Ph. Ib data 	<ul style="list-style-type: none"> Ph. II initiation Interim data
	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> Ph. I preparations 	<ul style="list-style-type: none"> Ph. I top line results 	<ul style="list-style-type: none"> Ph. II initiation Interim data
A2A / B	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> IND enabling studies 	<ul style="list-style-type: none"> IND filing 	<ul style="list-style-type: none"> Ph. I dose escalation
STING	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> IND enabling studies 	<ul style="list-style-type: none"> IND filing 	<ul style="list-style-type: none"> Ph. I dose escalation
HPK1	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> Lead optimization 	<ul style="list-style-type: none"> Non-GLP tox 	<ul style="list-style-type: none"> IND enabling studies
SMARCA2	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> <i>In vivo</i> PoC 	<ul style="list-style-type: none"> Lead optimization 	<ul style="list-style-type: none"> IND enabling studies
WRN	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> Hit ID 	<ul style="list-style-type: none"> Hit-to-lead 	<ul style="list-style-type: none"> Lead optimization IND
MTAP	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> Hit ID 	<ul style="list-style-type: none"> Hit-to-lead 	<ul style="list-style-type: none"> Lead optimization IND

Ryvu Therapeutics to firma biofarmaceutyczna etapu klinicznego, opracowująca nowatorskie terapie małowcząsteczkowe dla innowacyjnych celów terapeutycznych. Terapie te mają umożliwić przewyższanie ograniczeń obecnych metod leczenia w onkologii. Szeroki zakres projektów Ryvu obejmuje kandydatów o zróżnicowanych mechanizmach działania, w tym programy ukierunkowane na kinazy, syntetyczną letalność oraz immuno-onkologię.

W momencie powstania tego dokumentu, portfolio Ryvu obejmuje projekty na różnych etapach rozwoju: dwie cząsteczki na etapie rozwoju klinicznego, dwie w zaawansowanej fazie odkrycia / rozwoju przedklinicznym oraz kilka programów w fazie odkrycia. Co wartym podkreślenia, wszystkie programy Ryvu zostały odkryte wewnętrznie. Dodatkowo, wszystkie programy na zaawansowanym etapie mają zabezpieczone prawa własności intelektualnej i są chronione wnioskami patentowymi. Projekty kliniczne są pierwszymi w swojej klasie inhibitorami kinaz z nowatorskimi mechanizmami działania, zapewniającymi korzyści w leczeniu wielu nowotworów hematologicznych i litych.

3. Projekty fazy klinicznej

Ryvu Therapeutics rozwija szeroki pipeline projektów ukierunkowanych na cele w onkologii. Portfolio firmy obejmuje dwa pierwsze-w-swojej-klasie projekty na etapie klinicznym - w pełni własny SEL120 w AML/MDS oraz SEL24/MEN1703 w AML, w globalnej współpracy z Menarini. Według Datamonitor Healthcare, AML jest najczęstszym typem ostrej białaczki u dorosłych, diagnozowanym głównie w późnej dorosłości (mediana wieku około 67 lat), częściej u mężczyzn. W 2018 r. na całym świecie odnotowano ok. 158 400 nowych przypadków AML, a liczba ta ma wzrosnąć do około 169 000 w 2027 r. (wg. Danych Datamonitor Healthcare). Według danych Evaluate Pharma, wartość rynku AML wynosi 1,2 mld \$ i może wzrosnąć do ok. 8,0 mld \$ w 2025 r.

Po 40 latach niewielkich postępów, w obszarze leczenia AML nastąpiły ostatnio zmiany wraz z zatwierdzeniem przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration; FDA) 8 nowych leków. Do nowych terapeutyków należą: inhibitory FLT3 - midostauryna i gilteritynib; CPX-351, czyli liposomalna cytarabina i daunorubicyna; gemtuzumab ozogamycyny (GO) - przeciwciało

monoklonalne anty-CD33 sprzężone z kalicheamycyną; inhibitory IDH1/IDH2 - ivosidenib i enasidenib, inhibitor ścieżki sygnałowej hedgehog – glasdegib; oraz inhibitor BCL-2 - venetoclax.

Pomimo dopuszczenia przez FDA nowych leków, nawroty AML są jednak częste, a wskaźniki przeżycia pozostają niskie. Typowa korzyść z nowo zatwierdzonych terapii w zakresie całkowitego przeżycia wynosi kilka miesięcy, a wiele z nich wymaga kombinacji z chemioterapią, skutkującej znaczną toksycznością. Zwiększenie efektywności leczenia u młodszych pacjentów z AML/MDS, jak również u pacjentów w podeszłym wieku i niezdolnych do leczenia standardowymi terapiami (ang. Standard of Care; SoC), wciąż pozostają niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Spodziewanym jest, że terapie celowane i immunoterapie zdominują rynek, stąd Ryvu rozpoznało duży potencjał ukierunkowania na najbardziej opornych pacjentów z AML/MDS za pomocą inhibitorów CDK8/19. W momencie powstania tego dokumentu, SEL120 jest jedynym inhibitorem CDK8/19 aktywnie rozwijanym w klinice.

3.1. SEL120 – wiodący program, pierwszy w klasie inhibitor CDK8/19

Obszar terapeutyczny. Najważniejszym, w pełni własnym programem Ryvu w badaniach klinicznych jest SEL120, pierwszy w swojej klasie, podawany doustnie małą cząsteczkowy, selektywny inhibitor CDK8/19, którego mechanizm działania powiązany jest z deregulacją transkrypcji występującą w komórkach nowotworowych. Wysoka skuteczność *in vitro* oraz *in vivo*, zidentyfikowane markery stratyfikacji, jak również dobrze poznany mechanizm działania, wskazują na potencjał SEL120 dla spersonalizowanego podejścia w leczeniu nowotworów hematologicznych, w tym AML/MDS. SEL120 wykazał również duży potencjał w innych nowotworach krwiotwórczych, limfoidalnych i guzach litych, jako monoterapia lub w połączeniu ze standardem leczenia (ang. Standard of Care; SoC) lub nowymi terapeutykami, co pokazano w badaniach przedklinicznych. Stanowi to potencjalny dodatkowy kreator wartości dla projektu. Badania przedkliniczne wykazały kluczową rolę CDK8 w regulacji ekspresji genów onkogennych, istotnych w biologii choroby wielu nowotworów.

Naukowe uzasadnienie, wyniki przedkliniczne i walidacja. Hamowanie regulatorów epigenetycznych i transkrypcyjnych stało się obiecującą strategią w AML/MDS. Opublikowane wyniki wykazały, że CDK8 i CDK19 są celami w leczeniu AML/MDS, powiązanymi z deregulacją transkrypcji obecną w wielu typach nowotworów i zidentyfikowaną jako jedna z cech charakterystycznych raka. Ryvu SEL120 jest selektywnym, nowym, drobnocząsteczkowym inhibitorem CDK8/19 w leczeniu AML/MDS, do podawania doustnego w warunkach ambulatoryjnych.

SEL120 jest szczególnie skuteczny w niezróżnicowanych komórkach rakowych AML/MDS STAT5-dodatnich o cechach komórek macierzystych. Co ważne, skuteczność SEL120 w AML/MDS została potwierdzona w modelach o wysokim potencjale translacyjnym, w tym aktywności wykazanej *in vitro* na pierwotnych komórkach AML oraz *in vivo* w heteroprzeszczepach pochodzących od pacjentów. Pierwotne komórki CD34+ AML/MDS traktowane SEL120 wykazały zmniejszoną żywotność oraz indukcję apoptotycznej śmierci komórek. Ponadto, podawanie inhibitora SEL120 myszom z ortotopowym heteroprzeszczepem komórek pochodzących od pacjentów z AML zmniejszało rozwój nowotworu do

poziomu niewykrywalnego metoda cytometrii przepływową, prowadząc do eliminacji komórek rakowych. Skuteczność obserwowana była przy dobrze tolerowanych dawkach i prowadziła do regeneracji komórek szpiku kostnego. Badania z wykorzystaniem linii komórkowych AML/MDS i komórek pierwotnych pochodzących od pacjentów z AML/MDS wykazały silną aktywność proapoptotyczną SEL120. Ryvu wykazało, że kombinacja SEL120 z venetoclax'em jest synergistyczne *in vitro* i prowadzi do całkowitej regresji guza *in vivo*.

Przewaga konkurencyjna. SEL120 ma wysoki potencjał cząsteczki pierwszej w swojej klasie z unikalnym i zróżnicowanym mechanizmem działania. Przewaga konkurencyjna obejmuje podanie doustne, celowanie w białaczkowe komórki macierzyste odpowiedzialne za oporność, promowanie śmierci komórek rakowych (różnicowa cytotoksyczność w STAT5+ AML/MDS) i potencjalnie bezpieczniejsze opcje leczenia (wybiórcze ukierunkowanie na komórki białaczkowe oszczędzające normalne komórki krwi).

Przyznanie oznaczenia leku sierocego (ang. orphan drug designation) przez FDA. W marcu 2020 FDA zaakceptowała wniosek o oznaczenie SEL120 jako sierociego produktu leczniczego. Nadanie statusu leku sierociego pozwala ubiegać się o dodatkowe korzyści konkurencyjne w postaci wyłączności rynkowej wydłużonej do 7 lat po zatwierdzeniu leku, a także daje potencjał na wykorzystanie innej pomocy rozwojowej oraz finansowej.

Nadchodzące kamienie milowe i value inflection points w AML/MDS. Trwająca faza kliniczne 1b to pierwsze badanie przeprowadzane z udziałem ludzi, którego głównym celem jest oznaczenie dawki rekomendowanej SEL120 do dalszych badań klinicznych. W badaniu obecnie biorą udział chorzy na AML (z chorobą wtórną/oporną) lub HR-MDS kierowani do badania w 6 ośrodkach w USA. Wstępne cząstkowe wyniki planowane są na pierwszą połowę 2021, a końcowe na drugą połowę 2021. Ryvu planuje aktywację dodatkowych ośrodków klinicznych – dwóch w Polsce i jednego w innym kraju europejskim na przełomie 2020/2021 r.

Współpraca z Leukemia and Lymphoma Society. Projekt SEL120 od 2017 roku jest wspierany finansowo i merytorycznie przez fundację „Leukemia and Lymphoma Society” (LLS) w ramach programu „Therapy Acceleration Program” (TAP). Za osiągnięte w trakcie rozwoju przedklinicznego i klinicznego kamienie milowe LLS wypłaciła do tej pory \$1,75m, w tym ostatnia płatność we wrześniu 2019, związana z podaniem SEL120 pierwszemu pacjentowi w badaniu. Całkowita wysokość wsparcia w ramach TAP może sięgnąć \$3,25m.

Dalsza strategia kliniczna w AML/MSD oraz guzach litych. Strategia kliniczna bazuje na wykorzystaniu potencjału SEL120 w wielu wskazaniach. Obecnie, najszybszy ścieżka wejścia SEL120 rynek koncentruje się na AML i MDS. Dane literaturowe dotyczące roli CDK8/19 w raku, jak również wyniki własnych badań translacyjnych Ryvu, stanowią mocne uzasadnienie dla dalszego rozwoju klinicznego SEL120 w innych nowotworach hematologicznych, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), mielofibrozy z mutacjami w genie JAK2 (MPN), a także w guzach litych, w tym raku piersi, raku jelita grubego i innych typach nowotworów.

Ryvu planuje rozwinąć dalszą strategię kliniczną dla SEL120 w badaniach fazy II w AML/MDS w monoterapii oraz w połączeniu z chemioterapią i terapiami celowanymi .

CDK8/19 jako cele terapeutyczne w raku piersi. Potrójnie ujemny rak piersi stanowi około 14% przypadków raka piersi. Według Datamonitor Healthcare, rak piersi jest drugim najczęstszym nowotworem, jak również piątą przyczyną zgonów związanych z rakiem na świecie. W 2018 r. odnotowano 2,1 miliona nowych przypadków oraz 8,6 miliona przypadków w skali pięcioletniej. Datamonitor Healthcare przewiduje wzrost pierwszego z parametrów do 2,3 miliona, a drugiego do 9,3 miliona do 2027 r.

CDK8 i CDK19 to nowe cel molekularne w leczeniu raka piersi. Dotychczasowe wyniki potwierdzają efektywność przeciwnowotworową SEL120, szczególnie w przypadku komórek nowotworowych, w których nie stwierdza się ekspresji receptorów estrogenów i receptora progesteronu. Wśród komórek wrażliwych na SEL120 są również potrójnie ujemne nowotwory piersi (TNBC), które są dodatkowo negatywne na obecność receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER2. TNBC uważany jest za bardziej agresywny oraz o mniej korzystnych rokowaniach niż pozostałe typy nowotworów piersi. Wysoką efektywność monoterapii SEL120 potwierdzono w mysich modelach heteroprzeszczepów, wykazując zahamowanie wzrostu guza porównywalnie do cisplatyny przy jednoczesnej korzystniejszej tolerancji.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe opcje, Ryvu będzie kontynuować strategiczną ekspansję w zakresie rozwoju SEL120 w AML / MDS i badać nowe możliwości w guzach litych, w tym potrójnie ujemnym raku piersi, a także w innych potencjalnych wskazaniach guzów litych. **Ryvu zamierza wprowadzić SEL120 do fazy I w guzach litych w 2021 r.**

3.2. SEL24 / MEN1703 – pierwszy w swojej klasie dualny inhibitor PIM/FLT3

MEN1703/SEL24 to pierwszy w swojej klasie dualny inhibitor PIM/FLT3, będący obecnie w 2giej fazie badań klinicznych w ostrej białaczce szpikowej (AML). Cząsteczka SEL24 została odkryta w Ryvu Therapeutics (w czasie odkrycia funkcjonującej pod nazwą handlową „Selvita”). Firma rozpoczęła badania kliniczne leku w 2017 i w tym samym roku podpisała umowę partneringową na SEL24 z włoską firmą Menarini, notowaną na liście TOP40 Global Pharma Company. Umowa licencyjna zawierała \$5m płatności z góry, \$100m w płatnościach za kamienie milowe oraz dwucyfrowe tantiemy. Obecnie sponsorem badania klinicznego SEL24/MEN1703 jest grupa Menarini, która odpowiedzialna jest za rozwój kliniczny oraz finansuje badania translacyjne prowadzone w Ryvu.

Obszar terapeutyczny. SEL24/MEN1703 to zróżnicowana w stosunku do konkurencji, selektywny, małowązrostowy, pierwszy w swojej klasie, dualny inhibitor PIM/FLT3. Kinazy PIM i FLT3 to enzymy zaangażowane w transformację nowotworową komórek hematopoetycznych.

Rozwój kliniczny. Menarini z sukcesem zakończyło pierwszą część (faza I) trwającego badania fazy I/II SEL24/MEN1703, tj. eskalację dawki. Z tego tytułu Ryvu otrzymało płatność w wysokości €1.75m. Została ustalona rekomendowana dawka dla fazy II. Po zgodzie FDA otrzymanej w marcu 2020, rozpoczęto przygotowania do II fazy, w której badana będzie terapeutyczna skuteczność przeciwbiałaczkowa

SEL24/MEN1703. Jest to potencjalnie kluczowy, krótkoterminowy katalizator rozwoju dla Ryvu. Firma spodziewa się wstępnych wyników fazy II w 2021, ale wpływ trwającej pandemii COVID-19 jest obecnie trudny do oszacowania. Menarini raportowało plany rozszerzenia badania klinicznego do większej liczby ośrodków w USA i Europie, a Spółka oczekuje kolejnych informacji dotyczących postępu badań klinicznych SEL24/MEN1703.

Nadchodzące kamienie milowe. rozpoczęcie rekrutacji pacjentów w fazie II badań klinicznych w 2020 r. oraz wstępne dane z badania w 2021r. oraz zakończenie badań w 2022. Daty publikacji wyników badań będą zależały od decyzji komitetu sterującego projektu Menarini / Ryvu.

Podsumowanie wyników fazy I (na podstawie streszczenia z konferencji EHA z 14 maja 2020 r.). SEL24/MEN1703 wykazał skuteczność w monoterapii u pacjentów z nawrotem/opornych na leczenie, wcześniej poddanych kilku liniom leczenia o statusie FLT3 WT. Na dzień 11 lutego 2020 r. (data graniczna) n = 25 pacjentów było leczonych w kohortach podzielonych na 6 poziomów dawek (25, 50, 75, 100, 125, 150 mg). Obiektywne odpowiedzi na leczenie (ORR) obserwowano u 2 pacjentów: jedna całkowita remisja (CR) w dawce 75 mg przy piątym cyklu leczenia u 81-letniego pacjenta z AML z mutacjami DNMT3A/IDH2, u którego choroba postępowała po terapii enasidenibem; jedna całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) przy dawce 125 mg w 5 cyklu u 75-letniego pacjenta z wcześniejszym zespołem mielodysplastycznym i AML i mutacjami ASXL1/EZH2, u którego zaobserwowano nawrót choroby po standardowej chemioterapii. SEL24 / MEN1703 wykazał dopuszczalny profil bezpieczeństwa, a rekomendowana dawka dla fazy II została ustalona na poziomie 125 mg.

4. Projekty w fazach rozwoju przedklinicznego i odkrycia

Ryvu skupia się na dwóch uzupełniających się strategiach terapeutycznych: syntetycznej letalności i immuno-onkologii. Firma w ostatnich latach zbudowała zaplecze naukowo-badawcze w immuno-onkologii, dzięki czemu może rozwijać nowe projekty celujące w układ odpornościowy pacjenta. Projekty w obszarze syntetycznej letalności wspierane są przez unikalne, opracowane przez naukowców Ryvu narzędzie bioinformatyczne pozwalające na odkrywanie nowych celów molekularnych w tym obszarze. Najbardziej zaawansowany projekt w tym obszarze skupiony jest na inhibitorach SMARCA2.

Immuno-onkologia

W ciągu ostatnich trzech lat Ryvu dostarczyło dwa zróżnicowane w stosunku do konkurencji projekty w obszarze immuno-onkologii, które wejdą do rozwoju przedklinicznego w roku 2020: dualny antagonist A2A/A2B, działający w przy wysokich stężeniach adenozyliny oraz bezpośredni agonista STING o systemowej ogólnoustrojowej drodze podania. Portfolio zawiera też projekt rozwijający inhibitory HPK1, będący w momencie powstania tego dokumentu w fazie optymalizacji struktury wiodącej.

4.1. Dualny antagonist receptorów adenozynowych A2A/A2B

Obszar terapeutyczny. Celem projektów w tym obszarze jest odkrycie i rozwój innowacyjnych immunoterapii nowotworów, które pokonują ograniczenia obecnych terapii. Podejście Ryvu oferuje zróżnicowane opcje leczenia dla pacjentów z agresywnymi, opornymi guzami. Ryvu dokonał selekcji kandydata przedklinicznego - podwójnego antagonisty receptorów A2A oraz A2B, który odwraca immunosupresyjne działanie wysokiego stężenia adenozyiny, co jest cechą charakterystyczną wielu nowotworów opornych na leczenie.

Badania przedkliniczne. W Ryvu wykazano, że jednoczesne hamowanie receptorów A2A i A2B przez małowiązawkowe antagonisty przywraca funkcje kilku podtypów komórek odpornościowych zahamowanych przez adenozyinę, co pozwala na eliminację charakterystycznej dla nowotworów immunosupresji i aktywację odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. W momencie powstania tego dokumentu trwają badania toksykologiczne non-GLP w celu potwierdzenia bezpieczeństwa. Zakończenie badań u gryzoni i wyższych gatunków planowane jest w Q3 2020 r. W H2 2020 Ryvu planuje zainicjować badania z pakietu IND, które są wymagane do decyzji organów regulatorowych dopuszczających kandydata na lek do badań klinicznych.

Przewaga konkurencyjna. Antagonista A2A/A2B Ryvu (RVU330) posiada potencjał leku najlepszego w swojej klasie. Główną przewagą konkurencyjną antagonistów A2A/A2B rozwijanych w Ryvu jest ich podwójny mechanizm działania: równoczesne zahamowanie receptorów A2A/A2B przez małowiązawkowe antagonisty przywraca równocześnie funkcję kilku podtypów komórek układu odpornościowego, wzmacniając efekt aktywacji układu immunologicznego w testach *in vitro*. Efekty immunoaktywacji obserwowane są *in vitro* w niskich, nanomolowych stężeniach antagonistów, także w obecności wysokich stężeń adenozyiny, charakterystycznych dla opornych nowotworów. W serii funkcjonalnych testów *in vitro* w pierwotnych komórkach odpornościowych, RVU330 przywraca uwalnianie kilku prozapalnych mediatorów, które są zahamowane przez nadmierny poziom adenozyiny. Wysoka aktywność RVU330 przejawia się również potwierdzoną skutecznością jako monoterapii w mysim modelu syngenicznym.

Orientacyjny harmonogram. Trwają badania toksykologiczne w standardzie non-GLP. Planowane rozpoczęcie badań IND-enabling w drugiej połowie 2020 r.; Zgłoszenie IND w drugiej połowie 2021 r.

4.2. Małowiązawkowy agonista białka STING o ogólnoustrojowej drodze podania

Obszar terapeutyczny. Małowiązawkowy, bezpośredni agonista białka STING o właściwościach stymulujących układ odpornościowy do samodzielnego zwalczania nowotworu. Ryvu opracowało agonistów STING silnie aktywujących *in vitro* ludzkie i mysie komórki układu odpornościowego prezentujące antygen (komórki dendrytyczne i makrofagi). Seria wiodąca utrzymuje wysoką aktywność w próbkach krwi od ludzkich dawców niezależnie od wariantu mutacji białka STING, co może pozwolić na rozwój terapii odpowiedniej dla szerokiej populacji pacjentów. Ryvu udowodniło, że rozwijani

agoniści STING podawani ogólnoustrojowo (dożylnie, podskórnie) efektywnie hamują wzrost guza i prowadzą do jego całkowitej regresji w mysim modelu raka jelita grubego.

Przewaga konkurencyjna. Potencjał na najlepszy związek w swojej klasie (ang. best-in-class). Terapia oparta jest na unikalnym, małocząsteczkowym, bezpośrednim agoniście białka STING z potwierdzonymi własnościami immunostymulującymi *in vitro*, porównywalnymi lub silniejszymi od znanych cząsteczek konkurencji. Warto nadmienić, że wysoki potencjał związków Ryvu został potwierdzony względem wszystkich ludzkich wariantów białka STING, co potencjalnie pozwala na aktywność w szerokiej populacji pacjentów. Co więcej, związki mogą być podawane lokalnie i ogólnoustrojowo, co pozwala na działanie przeciwnowotworowe niezależnie od stanu zaawansowania choroby z przerzutami oraz właściwy dobór protokołu klinicznego. Agoniści STING Ryvu posiadają unikatowy, nieoparty na nukleotydach ani strukturach makrocyclicznych chemotyp, utrzymujący odpowiednie grupy funkcyjne do wykorzystania w technologii koniugacji lek-przeciwcało, pozwalającej na dostarczenie leku do konkretnego obszaru w organizmie.

Orientacyjny harmonogram. Selekcja kandydata przedklinicznego 2H 2020. Zgłoszenie IND w H2 2021.

4.3. Selektywny inhibitor HPK1

Obszar terapeutyczny. HPK1 (MAP4K1) jest jednym z głównych białek zaangażowanych w kaskadę sygnałową zależną od aktywacji TCR. Zahamowanie aktywności kinazowej HPK1 stymuluje komórki dendrytyczne do prezentacji antygeny, a limfocyty T do dojrzewania i zwiększonej proliferacji prowadząc do silnej odpowiedzi przeciwnowotworowej.

Przewaga konkurencyjna. Inhibitory HPK1 mają potencjał związków najlepszych w swojej klasie (ang. best-in-class). Substancje opracowane przez Ryvu hamują aktywność kinazową w niskonanomolowych zakresach stężeń oraz posiadają satysfakcjonującą selektywność wobec innych kinaz z rodziny MAP4K i korzystne parametry fizykochemiczne. Bezpośrednio aktywują limfocyty T *in vitro* oraz posiadają zdolność przeciwdziałania immunosupresji ludzkich jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) i limfocytów T przywracając ich właściwości do wydzielania cytokin prozapalnych. Dodatkowo, inhibitor HPK1 Ryvu posiada potwierdzoną aktywność przeciwnowotworową w mysim modelu nowotworu jelita grubego w kombinacji z inhibitorem punktu kontrolnego (przeciwcałem skierowanym przeciwko mPD-1).

Orientacyjny harmonogram. Obecnie trwa optymalizacja związku wiodącego. H2 2020 – zoptymalizowany związek wiodący z opracowaną strategią terapii skojarzonej z innymi terapeutykami. H1 2021 rozpoczęcie badań toksykologicznych w standardzie non-GLP. Zgłoszenie IND 2022.

Syntetyczna letalność

W onkologii nadal istnieje niezaspokojona potrzeba opracowania nowych, skutecznych terapii selektywnie celujących w zdefiniowane typy nowotworów. Syntetyczna letalność (ang. synthetic lethality) jest jedną z najbardziej innowacyjnych strategii celowania w komórki rakowe o zdefiniowanym podłożu

genetycznym. SMARCA2 i SMARCA4 to dwie podjednostki katalityczne o aktywności helikazowej/ATPazowej należące do kompleksu białkowego remodelującego chromatynę SWI/SNF, który reguluje proces wyciszania i aktywacji genów związanych z nowotworami. W portfolio projektów Ryvu, oprócz inhibitorów SMARCA2, znajdują się także inne, innowacyjne programy z zakresu syntetycznej letalności, takie jak inhibitory WRN, nowe podejścia celujące w guzy z delecją MTAP oraz inne nieujawnione, nowe cele molekularne.

4.4. Selektynywny degrader SMARCA2

Obszar terapeutyczny. Projekt skupia się na opornych guzach litych o zdefiniowanym profilu genetycznym. Ryvu opracowało dwa unikatowe podejścia: innowacyjne, pierwsze w swojej klasie, allosteryczne inhibitory aktywności ATPazowej SMARCA2 i związki degradujące białko wykorzystujące technologię PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera). W lutym 2020 Ryvu otrzymało dofinansowanie grantowe obejmujące odkrywanie i rozwój inhibitorów SMARCA2 oraz innych innowacyjnych programów z obszaru syntetycznej letalności do etapu I fazy badań klinicznych.

Przewaga konkurencyjna. Pierwsze w swojej klasie, unikalne allosteryczne inhibitory aktywności ATPazowej SMARCA2 i degradery białka SMARCA2 wykazujące różnicującą aktywność w komórkach nowotworowych z mutacją SMARCA4, potwierdzając fenotyp syntetycznej letalności *in vitro*. Selektynna degradacja SMARCA2 prowadzi do indukcji ścieżek apoptotycznych i w konsekwencji do celowanej śmierci komórkowej w nowotworowych z mutacją SMARCA4.

Orientacyjny harmonogram. Trwa optymalizacja od hitu do związku wiodącego. 2022 i dalsze lata – badania toksykologiczne w standardzie non-GLP oraz IND.

6. Podsumowanie planowanych kosztów w okresie H2 2020 – 2021 oraz źródeł finansowania

Strategia Ryvu Therapeutics		Koszty H2 2020 - 2021 [mln PLN]		Źródła finansowania H2 2020 - 2021 [mln PLN]			
Kategoria		Koszty łącznie [mln PLN]	Alokacja kosztów [%]	Granty i kamienie miłowe [mln PLN]	Gotówka [mln PLN]	Emisja [mln PLN]	Alokacja środków z emisji [%]
SEL120	SEL120 - AML/MDS	33,5	15%	5,9	15,8	11,8	9%
	SEL120 – guzy lite	34,3	15%	0	0	34,3	27%
Programy fazy przedklinicznej	A2A/A2B oraz STING	32,3	14%	5,1	2,4	24,8	20%
Programy fazy odkrycia	Syntetyczna letalność oraz immuno-onkologia	75,3	33%	38,2	9,5	27,6	22%
Ogólne i administracja		35,5	16%	0,0	8,3	27,2	22%
Centrum Odkrywania Leków Ryvu		16,6	7%	4,7	11,8	0,0	0%
ŁĄCZNIE		227,4	100%	54,0	47,7	125,7	100%

Budżet Spółki na okres H2 2020-2021 zakłada łączne koszty w wysokości około 227,4 PLN mln [\$57,7m²], z czego:

- Około 33,5 mln PLN [\$8,5m] zostanie przeznaczony na rozwój SEL120 w AML/MDS, w tym zakończenie fazy I badania obejmującej eskalację dawki (ang, dose escalation) wraz z poszerzeniem oceny bezpieczeństwa (ang, safety expansion), a także monitoring przeżywalności pacjentów (ang, survival follow-up),
- Około 34,3 mln PLN [\$8,7m] zostanie przeznaczony na rozwój SEL120 w obszarze guzów litych, obejmujący przeprowadzenie badania fazy I (eskalacja dawki; ang, dose escalation), jak również monitoring przeżywalności pacjentów (ang, survival follow-up),
- Około 32,3 mln PLN [\$8,2m] zostanie przeznaczony na rozwój projektów przedklinicznych, obejmujący przeprowadzenie kompletu badań dopuszczających oraz złożenie wniosków IND (ang, Investigational New Drug) umożliwiających rozpoczęcie badania klinicznego dla dwóch programów obszaru immuno-onkologii: antagonisty A2A/A2B oraz agonisty STING,

² Kurs dla przeliczeń dolarowych w sekcji „Podsumowanie planowanych kosztów w okresie H2 2020 – 2021 oraz źródeł finansowania” wg. NPB z dnia 15 czerwca 2020; 1\$ = 3.9413 PLN

- Około 75,3 mln PLN [\$19,1m] zostanie przeznaczony na rozwój programów fazy odkrycia w obszarach syntetycznej letalności oraz immuno-onkologii,
- Około 16,6 mln PLN [\$4,2m] zostanie przeznaczony na infrastrukturę Centrum Odkrywania Leków Ryvu oraz nakłady odtworzeniowe z nim związane;
- Około 35,5 mln PLN [\$9,0m] zostanie przeznaczony na pokrycie kosztów ogólnych i administracyjnych,

Zarząd Ryvu zakłada, że powyższe nakłady zostaną sfinansowane z posiadanych środków własnych (ok. 47,7 mln PLN [\$12,1m] na dzień 5 czerwca 2020 r.), dotacji z grantów oraz wpływów z osiągniętych kamieni milowych (ok. 54,0 mln PLN [\$13,7m]), jak również środków pozyskanych w ramach podwyższenia kapitału zakładowego Spółki (emisja mniej niż 20% łącznej sumy akcji dopuszczonych do obrotu na Giełdzie Papierów Wartościowych w Warszawie, tj. do 2 384 245 akcji, co stanowi 14,93% ogólnej liczby akcji). Zarząd Spółki oczekuje, że w wyniku emisji akcji pozyska około 150 mln PLN [\$38m].

Biorąc pod uwagę obecne plany, Zarząd Spółki zakłada, że jej pozycja gotówkowa, a także środki pochodzące z finansowania grantowego oraz przewidywanych wpływów z osiągniętych kamieni milowych, jak również środki pochodzące z emisji akcji, będą wystarczające do finansowania działalności operacyjnej oraz niezbędnych nakładów inwestycyjnych do H1 2022.

6. Wpływ COVID-19 na działalność Spółki

Analizując wpływ COVID-19 na działalność Ryvu, Spółka pragnie podkreślić, iż priorytetem dla niej pozostaje zapewnienie bezpieczeństwa i zdrowia pacjentom, współpracownikom i pracownikom poprzez wprowadzenie dodatkowych procedur i środków bezpieczeństwa, jak również procedur zapewniających ciągłość realizacji projektów Spółki podczas pandemii. Ryvu wskazuje na znaczny poziom niepewności dotyczący rozwoju sytuacji epidemicznej w perspektywie średniookresowej, jednocześnie podkreślając, że są solidne podstawy ku temu, by oczekiwać osiągnięcia planowanych celów biznesowych przez Spółkę pomimo niekorzystnego wpływu pandemii.

Badania kliniczne prowadzone w lokalizacjach dotkniętych przez COVID-19, takich jak USA, zostały i mogą w przyszłości zostać dotknięte skutkami pandemii w postaci między innymi: spowolnionej lub zawieszanej rekrutacji pacjentów, trudności w monitorowaniu pacjentów, opóźnień w posiedzeniach komitetów monitorujących bezpieczeństwo danych (ang. Data Review Committees; DRCs) itp. Badania kliniczne zapewniają pacjentom cierpiącym na schorzenia zagrażające życiu (takie jak AML/MDS) dostęp do potencjalnie nowych opcji terapeutycznych – polityki mającej na celu zarządzanie ryzykiem w stosunku do korzyści płynących z udziału w badaniu, jak również szczegółowe działania w tym zakresie definiowane są w głównej mierze indywidualnie poprzez poszczególne ośrodki badawcze. W pierwszym i drugim kwartale 2020 r. pandemia miała również wpływ na postęp badań klinicznych Spółki, w związku z faktem iż prowadzone są one w centrach badawczych zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych. W okresie tym napotkano przejściowe problemy, takie jak zawieszenie lub spowolnienie rekrutacji nowych pacjentów do udziału w badaniu SEL120, a także ograniczenia dostępu do szpitali dla monitorów badań klinicznych. Opóźnienia wynikające z powyższego wynoszą około 3 miesiące, co z kolei powoduje

przesunięcie planowanych wstępnych wyników badania z IV. kwartału 2020 r., na I. połowę 2021 r. Ryvu postępuje zgodnie z wytycznymi dostarczanymi przez FDA i dostosowuje swoje działania do obecnej sytuacji w USA.

Pandemia miała ograniczony wpływ na działalność operacyjną laboratoriów badawczych Spółki, obejmując wdrożenie dodatkowych środków bezpieczeństwa pracy, oraz przejściowe zawieszenie prac w laboratoriach w okresie od 30 marca do 9 kwietnia 2020r. podczas lokalnego szczytu epidemii w Krakowie. Od 12 kwietnia 2020r. laboratoria Ryvu działają bez większych ograniczeń.

W związku ze stopniowym „odmrażaniem” gospodarki rozpoczętym przez polski rząd i władze publiczne w maju/czerwcu 2020 r., Ryvu oczekuje dalszej poprawy i stabilizacji sytuacji w najbliższej przyszłości. Zarząd Spółki na bieżąco monitoruje i analizuje wydarzenia w tym zakresie. Ewentualne nowe okoliczności, mogące mieć znaczący wpływ na wyniki finansowe i pozycję biznesową Spółki, będą niezwłocznie komunikowane w postaci indywidualnych raportów bieżących.

Kraków, 15 czerwca 2020

Niniejszy dokument nie stanowi oferty publicznej w rozumieniu Rozporządzenia (UE) 2017/1129 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 14 czerwca 2017 r. w sprawie prospektu, który ma być publikowany w związku z ofertą publiczną papierów wartościowych lub dopuszczeniem ich do obrotu na rynku regulowanym oraz uchylecia dyrektywy 2003/71/WE ani jakiegokolwiek innego zaproszenia do nabycia papierów wartościowych Spółki, jak również zachęty do składania ofert dotyczących nabycia lub subskrypcji papierów wartościowych Spółki.

Niniejszy dokument nie stanowi informacji o papierach wartościowych Spółki i warunkach ich nabycia bądź oferty wystarczających aby stanowić podstawę decyzji w zakresie ich kupna bądź nabycia. W szczególności, dokument nie stanowi oferty sprzedaży papierów wartościowych w Stanach Zjednoczonych Ameryki, a papiery wartościowe objęte niniejszym dokumentem nie mogą być oferowane bądź sprzedawane w Stanach Zjednoczonych Ameryki z wyjątkiem zwolnienia z obowiązku rejestracji zgodnie z Amerykańską Ustawą o Papierach Wartościowych w oparciu o dostępne zwolnienie z obowiązku rejestracyjnego na podstawie Amerykańskiej Ustawy o Papierach Wartościowych oraz z uwzględnieniem stanowych regulacji dotyczących papierów wartościowych.

Stwierdzenia dotyczące przyszłości zamieszczone w niniejszym dokumencie, takie jak te dotyczące przychodów Spółki, wyników prac rozwojowych, bazują na pewnych założeniach, oczekiwaniach oraz projekcjach, które nie są pewne i mogą ulegać zmianom w wyniku wystąpienia czynników zewnętrznych bądź wewnętrznych i nie powinny być traktowane jako wiążące prognozy. Zarówno Spółka jak i osoby działające na jej rzecz, w szczególności członkowie Zarządu Spółki, doradcy Spółki oraz inne osoby, nie gwarantują że przyszłe oczekiwania zostaną wypełnione, a w szczególności nie gwarantują wystąpienia przyszłych rezultatów bądź zdarzeń, jak również nie gwarantują, że przyszłe rezultaty bądź zdarzenia nie będą odbiegać znacząco od tych wskazanych w stwierdzeniach dotyczących przyszłości.

Informacje zamieszczone w niniejszym dokumencie mogą podlegać zmianom. Ani Spółka ani inne osoby nie są obowiązane do aktualizacji niniejszego dokumentu.

Ryvu Therapeutics Strategy for 2020-2022

Executive Summary

The Management Board of Ryvu Therapeutics S.A. (“Ryvu Therapeutics” or “Ryvu”) hereby presents to the shareholders and other stakeholders the development strategy for 2020-2022. We will continue to focus on executing our mission to discover and develop drugs that will improve the lives of cancer patients and their families. According to the development plan, by the end of 2022, we plan to:

- Complete Phase I clinical development of our lead fully-owned asset, SEL120 in AML/MDS;
- Expand therapeutic potential for SEL120 in solid tumors and launch a new Phase I study in selected indications in parallel to the ongoing hemato-oncology studies;
- Support Phase II development by Menarini for lead partnered candidate, SEL24/MEN1703 in AML;
- Complete preclinical programs for A2A/A2B and STING candidates and advance at least one program into the Phase I of clinical trials;
- Strengthen our position in novel target discovery for synthetic lethality and immune-oncology and in developing novel, proprietary drug candidates;
- Partner selected early pipeline programs with biotech and pharma companies providing synergistic competences and resources, with at least one new partnering agreement in 2020.

- 1. Complete the Phase I clinical development of our lead fully-owned asset, SEL120 in AML/MDS. Expand the potential of SEL120 in solid tumors, and launching a new Phase I study in selected indications in parallel to the ongoing hemato-oncology studies.** SEL120, a highly selective first-in-class CDK8/19 inhibitor with broad potential in multiple indications, including blood cancers and solid tumors, is Ryvu’s fully owned lead clinical asset. In 2020-2022 the Company plans to continue to advance SEL120 through Phase I trials for AML/MDS and expand the potential of SEL120 in solid tumors, including breast cancers to achieve the following key milestones and value inflection points: final SEL120 Phase I data in AML/MDS in 2021; the entry of SEL120 to Phase I in solid tumors in 2021.
- 2. Support Phase II development for lead partnered candidate, SEL24, by Menarini in AML.** Ryvu’s pipeline includes also additional clinical-stage program: SEL24/MEN1703, a first-in-class PIM/FLT3 dual kinase inhibitor in oncology, globally partnered with Menarini. The program is currently advancing into Phase II trials in AML. Final Phase II readout for SEL24/MEN1703 is planned in 2022. Data publication timelines will depend on decisions of Joint Steering Committee of Menarini and Ryvu.
- 3. Complete preclinical programs for A2A/A2B and STING candidates and advance at least one program into the Phase I of clinical trials.** Ryvu plans to introduce to clinical development two other highly promising candidates from its early pipeline. As of the date of this document, two programs are planned to enter IND-enabling studies in 2020 - dual adenosine A2A/A2B antagonist

and small molecule STING agonist which should lead to the commencement of IND filings in H2 2021 and further advancement of at least one candidate into Phase I studies in 2022.

- 4. Strengthen our position in novel target discovery for synthetic lethality and immuno-oncology and in developing novel, proprietary drug candidates.** By the end of 2022, Ryvu intends to introduce to advanced lead stage or preclinical studies up to three projects from its current early pipeline, including targets in immuno-oncology (HPK1 inhibitor and novel targets) and synthetic lethality (SMARCA2 inhibitor and novel targets). Promising candidates within the early pipeline are expected to effectively reinforce the future growth potential of the Company and become promising value-drivers for Ryvu in the future.
- 5. Partner selected early pipeline programs with biotech and pharma companies providing synergistic competences and resources.** In our business development we will focus on partners providing additional expertise in solid tumors, experienced in running large clinical studies, especially in combinations and orphan drug developers. They will also provide financial resources which will allow smart and resolute development of Ryvu programs as well as additionally finance the unpartnered Ryvu pipeline to complement funding from grants and capital markets. In our partnering we will seek to retain an increasing part of deal economics including regional commercialization rights. Ryvu intends to sign at least one additional partnering agreement in 2020.

R&D budget and financing in H2 2020-2021. In the current total budget over the H2 2020-2021 period the Company plans to spend approx. \$57.7m, out of which \$8.5m will be dedicated to the SEL120 in AML/MDS, around \$8.7m to SEL120 in solid tumors, around \$8.2m for pre-clinical development of A2A/A2B antagonist and STING agonist and approx. \$19.1m on early discovery pipeline. In H2 2020-2021 the Company is planning to spend approx. \$4.2m for equipping of Ryvu R&D Center and replacement CapEx and approx. \$9.0m to finance G&A costs.

The company's Management Board assumes that the above investment expenditures will be financed from its own resources, partnering milestones, currently secured and future grants, as well as from funds raised in the form of a new capital increase (less than 20% of total number of shares that are currently listed on the main market of the Warsaw Stock Exchange, i.e. up to 2 384 245 shares, constituting 14.93% of the total number of shares). The Management Board is targeting to raise approx. \$38m from such a share issue depending on market conditions.

1. Ryvu – company overview

Ryvu was founded in 2007 by Paweł Przewięźlikowski (currently CEO of Ryvu Therapeutics) and Bogusław Sieczkowski (currently CEO of CRO Selvita). Until September 2019, Ryvu had operated under the business name “Selvita” in a hybrid structure of two independent segments - Innovations (proprietary drug discovery and clinical development projects) and the Services segment (CRO services to external clients). Selvita was listed on the Warsaw Stock Exchange in 2014. In September 2019, as a result of the corporate spin-off, CRO part of the business was spun off and the Company’s business name was changed to “Ryvu Therapeutics” (CRO business took over the business name “Selvita”).

In 2017, the Company published its development strategy for 2017-2021, focused on generating greater added value by independently financing the early phases of clinical trials, following the out-licensing of Ryvu’s most advanced project SEL24 to the Menarini Group in 2017 (following Phase I entry). The main goal of the 2017-2021 strategy was the clinical development of SEL120, our wholly-owned lead asset, a first-in-class CDK8/19 inhibitor for blood cancers and solid tumors. SEL120 entered the Phase I clinical trials in 2019. Ryvu’s other main recent achievements include the completion of Phase 1 in SEL24/MEN1703, a significant advancement of the early pipeline portfolio, progressing adenosine and STING programs, and completion of the Ryvu R&D Center. Moreover, the Company’s scientific and commercial capacity was further endorsed through the discovery partnership signed with Galapagos in April 2020, and successful progress at NodThera, a Ryvu spin-off, which successfully secured \$55m for further drug development and discovery in inflammation in June 2020.

Following on from the Company’s strategy published in 2017, this document presents Ryvu’s revised mid-term strategy, and our clinical goals and drug discovery development plans for 2020-2022.

2. Ryvu’s pipeline overview and 2020-2022 development perspectives

Program/ target name	Indication	Discovery and preclinical	Phase 1	Phase 2	Partners / Collaborators	2020	2021	2022+
SEL24 / MEN1703 PIM / FLT3	AML					<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ph. I data • Ph. II initiation 	<ul style="list-style-type: none"> • Ph. II interim data 	<ul style="list-style-type: none"> • Ph. II complete
SEL120 CDK8	AML / MDS Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> • Ph. I dose escalation • Ph. I preparations 	<ul style="list-style-type: none"> • Initial Ph. Ib data • Final Ph. Ib data • Ph I top line results 	<ul style="list-style-type: none"> • Ph. II initiation • Interim data • Interim data
A2A / B	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> • IND enabling studies 	<ul style="list-style-type: none"> • IND filing 	<ul style="list-style-type: none"> • Ph. I dose escalation
STING	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> • IND enabling studies 	<ul style="list-style-type: none"> • IND filing 	<ul style="list-style-type: none"> • Ph. I dose escalation
HPK1	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> • Lead optimization 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-GLP tox 	<ul style="list-style-type: none"> • IND enabling studies
SMARCA2	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> • <i>In vivo</i> PoC 	<ul style="list-style-type: none"> • Lead optimization 	<ul style="list-style-type: none"> • IND enabling studies
WRN	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> • Hit ID 	<ul style="list-style-type: none"> • Hit-to-lead 	<ul style="list-style-type: none"> • Lead optimization • IND
MTAP	Solid tumors					<ul style="list-style-type: none"> • Hit ID 	<ul style="list-style-type: none"> • Hit-to-lead 	<ul style="list-style-type: none"> • Lead optimization • IND

Ryvu Therapeutics is a clinical stage biopharmaceutical company developing novel small molecule therapeutics addressing high value emerging targets and pathways, and limitations of current

treatments in oncology. Ryvu broad pipeline includes candidates with differentiated therapeutic mechanisms of action, including programs directed at kinases, synthetic lethality and immuno-oncology.

As at the date of this document, Ryvu has projects in multiple stages of development – 2 clinical assets, 2 in advanced discovery or preclinical, and several programs in discovery. All Ryvu programs have been discovered internally. All programs at an advanced stage have strong intellectual property rights and are protected by patent applications. Clinical projects are first-in-class kinase inhibitors with novel MoA to provide treatment benefits in multiple hematological and solid cancers.

3. Clinical stage projects

Ryvu Therapeutics is developing a broad pipeline addressing targets in oncology. As mentioned above, the Company's portfolio includes two first-in-class clinical stage projects - fully-owned SEL120 in AML/MDS, and SEL24/MEN1703 in AML partnered globally with Menarini. According to Datamonitor Healthcare, AML is the most common type of acute leukemia in adults, primarily diagnosed in late adulthood (median age of around 67 years) and more commonly in males. In 2018, around 158,400 new AML incident cases were reported worldwide, and this number is expected to increase to around 169,000 in 2027, as Datamonitor Healthcare noted. According to Evaluate Pharma data, the value of the AML market is \$1.2bn and could rise to \$8.0bn in 2025.

After little success for 40 years, the AML therapeutic landscape has seen rapid changes recently, with the approval of 8 new drugs by the Food and Drug Administration (FDA), providing both new opportunities and new challenges. These include FLT3 inhibitors midostaurin and gilteritinib, CPX-351 (liposomal cytarabine and daunorubicin), gemtuzumab ozogamicin (GO, anti-CD33 monoclonal antibody conjugated with calicheamicin), IDH1/IDH2 inhibitors ivosidenib and enasidenib, Hedgehog inhibitor glasdegib, and BCL-2 inhibitor venetoclax.

Despite marketing authorizations by the FDA for a number of new drugs, AML relapse is frequent and survival rates remain poor - the typical benefit of newly approved therapies on overall survival is several months and many of them rely on chemotherapy combinations with significant toxicity. Deepening the response to initial treatments in younger AML/MDS patients, and increasing the number of responders in elderly and unfit patients, also remains an unmet medical need.

It is expected that targeted therapies and immunotherapies will come to dominate the market, thus Ryvu recognized the high potential from targeting most resistant AML/MDS patients with CDK8/19 inhibitors. As at the date of this document, SEL120 is the only CDK8/19 inhibitor actively developed in the clinic.

3.1. SEL120 – lead asset, first in class CDK8/19 inhibitor

Therapeutic area. Ryvu's most important fully owned asset in clinical trials is SEL120, a first-in-class, orally administered small molecule, selective CDK8/19 inhibitor, addressing the transcription deregulation present in malignant cells. Robust efficacy in vitro and in vivo, identified stratification markers and well understood mechanism of action indicate the potential of SEL120 for a fully

personalized approach in the treatment of hematological malignancies, including AML/MDS. SEL120 has also demonstrated high potential in other hematopoietic, lymphoid malignancies and solid tumors, as a single agent and or in combination with SoC or new emerging agents, as shown preclinically. It potentially creates additional value driver for this project. Preclinical studies have indicated a crucial role for CDK8 in the regulation of oncogenic gene expression, which is important in the disease biology of a number of malignancies.

Scientific rationale, preclinical results and validations. Inhibition of epigenetic and transcriptional regulators has emerged as a promising strategy in AML/MDS. Published results established CDK8 and CDK19 as targets in the treatment AML/MDS which addresses deregulated transcription present in multiple tumor types and identified as one of cancer hallmarks. Ryvu's SEL120 is a selective novel small molecule inhibitor of CDK8/19 for the treatment of AML/MDS to be administered orally in an outpatient basis.

SEL120 is particularly effective on undifferentiated AML/MDS STAT5-positive cancer cells with a stem cell characteristic. Importantly, efficacy of SEL120 in AML/MDS has been corroborated in models with a high translational potential, including activity demonstrated on primary AML cells *in vitro* and patient derived xenografts *in vivo*. Primary CD34+ AML/MDS cells treated with SEL120 showed reduced viability, induction of apoptotic cell death and lineage commitment. Furthermore, administration of the SEL120 inhibitor in mice bearing orthotopic AML patient-derived xenograft reduced tumor burden to the level undetectable by a flow cytometry leading to eradication of cancer cells. Efficacy was observed at well tolerated doses and was associated with recovery of bone marrow cells. Studies using established AML/MDS cell lines and primary cells derived from AML/MDS patients revealed strong proapoptotic activity of SEL120. Combinations of SEL120 with other agents indicates potential for a novel curative strategy in AML/MDS treatment. Ryvu showed that combination with Venetoclax is synergistic *in vitro* and leads to complete tumor regressions *in vivo*.

Competitive advantages. SEL120 has strong first-in-class potential with unique and differentiated mode of action. The competitive advantages of the drug include oral regimen, targeting leukemia stem cells responsible for resistance, promotion of cancer cells death (differential cytotoxicity on STAT5+ AML/MDS) and potentially safer treatment options (selectively targets leukemic cells sparing normal blood cells).

Orphan drug designation from FDA. FDA granted Ryvu Orphan Drug Designation for SEL120 in March 2020. The FDA's orphan drug designation allows the drug for the designated indication to be eligible for requesting a seven-year period of U.S. marketing exclusivity upon approval of the drug, as well as potential of other development assistance and financial incentives

Upcoming milestones and value inflection points in AML/MDS. The ongoing first-in-human (FIH), Phase Ib study in r/r AML and HR MDS for SEL120 is underway (as of the date of this document), enrolling at 6 sites in USA. Interim results are expected in 1H 2021, while final Phase I data in 2H 2021. Ryvu plans to activate 3 additional clinical sites – 2 in Poland and 1 in Europe in 2020/2021.

Cooperation with Leukemia and Lymphoma Society. The SEL120 project has been supported scientifically and financially by the Leukemia and Lymphoma Society Therapy Acceleration Program (LLS TAP) since August 2017. The Company has so far received a milestone payment from LLS TAP of \$1.75m (last payment received in September 2019 in connection with the dosing of the first patient). Overall, the Company is eligible to receive a total amount of funding from LLS TAP amounting to 3.25m.

Further clinical strategy in AML/MDS and solid tumors. Clinical strategy involves utilizing the potential of SEL120 in multiple indications. Current focus, as the fastest entry indication to market for SEL120, is on AML and MDS. The literature evidence for CDK8/19 roles in cancer together with proprietary results from Ryvu transitional research studies, also provides a strong rationale for further clinical development of SEL120 in other hematological malignancies (acute lymphoblastic leukemia (ALL), Janus kinase 2 (JAK2) mutated myelofibrosis), as well as in solid tumors, including breast, colorectal cancer and other tumor types.

Ryvu plans to expand the further clinical strategy for SEL120 in phase II studies in AML/MDS as monotherapy and in combination with chemotherapy and targeted therapeutics.

CDK8/19 as targets in breast cancer. Triple negative breast cancer accounts for approximately 14% of breast cancer, as Datamonitor noted. According to Datamonitor Healthcare, breast cancer is the second most popular cancer and the fifth cause of cancer-related deaths globally – in 2018 there were 2.1 million incident cases and 8.6 million five-year prevalent cases. Datamonitor Healthcare forecasts the former to increase to 2.3 million and the latter to increase to 9.3 million by 2027.

CDK8 and CDK19 are reported as targets in the treatment breast cancer. Robust preclinical efficacy in vitro and in vivo indicates potential of SEL120 for a personalized approach in the treatment of breast cancer, in particular estrogen and progesterone receptor negative breast cancer without overexpression of HER2 (triple negative breast cancer), where novel therapies are needed. Single agent efficacy in triple negative breast cancer mouse xenograft model suggests SEL120 may offer safer options to standard cisplatin-based therapy.

Considering all of the above options, Ryvu will continue its strategic expansion in the development of SEL120 in AML/MDS, and explore new possibilities in solid tumors, including triple negative breast cancer, as well as in other potential solid tumor indications. Ryvu intends SEL120 to enter Phase I in solid tumors in 2021.

3.2. SEL24 / MEN1703 – first-in-class dual PIM/FLT3 inhibitor

MEN1703/SEL24 is a clinical stage, first-in-class, dual PIM/FLT3 inhibitor currently progressing to Phase II studies in AML. SEL24 was discovered by Ryvu Therapeutics (at the time of discovery operating under the business name “Selvita”). The Company initiated clinical studies with this drug in 2017, and in the same year, Ryvu partnered the SEL24 program with a TOP40 Global Pharma Company, Menarini, based in Italy. The licensing deal includes a \$5.6m upfront payment, \$104m milestone payments and up to

double digit royalties. The Menarini Group is currently the sole sponsor of the SEL24/MEN1703 study - it is responsible for clinical development and funds the translational research at Ryvu.

Therapeutic area. SEL24 / MEN1703 is differentiated, selective, small molecule, first-in-class dual PIM/FLT3 kinase inhibitor. PIM and FLT3 kinases are two enzymes that are strongly implicated in malignant transformation of hematopoietic cells.

Clinical development. Menarini has successfully completed the dose-escalation part (Phase I) of the ongoing Phase I/II study with SEL24/MEN1703, triggering a €1.75m milestone payment to Ryvu. The recommended dose for the Phase II part of the study (cohort expansion) has been established. After the FDA approval received in March 2020, the trial is progressing into Phase II, which will evaluate the anti-leukemic activity of SEL24 / MEN1703, and is a potential key catalyst for Ryvu in the near term. The Company expects the initial Phase II results to be available in 2021, but the effect of the ongoing COVID-19 pandemic is not a fully determined factor at the moment. The Company looks forward to more clinical updates from Menarini on SEL24/MEN1703 as Menarini reported its plans to expand the trial to a larger number of centers in the US and Europe.

Phase I data summary (based on the EHA abstract from May 14, 2002). SEL24/MEN1703 demonstrated single agent efficacy in relapsed/refractory heavily pretreated FLT3 negative patients. As of February 11, 2020 (cut-off date), n=25 patients were treated across 6 dose levels (25, 50, 75, 100, 125, 150 mg). Objective responses were observed in 2 patients: one complete remission (CR) at 75 mg dose by Cycle 5 in an 81-y.o. patient with DNMT3A/IDH2 mutated AML progressed on enasidenib; one complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi) at 125 mg dose by Cycle 5 in a 75-y.o. patient with prior myelodysplastic syndrome and ASXL1/EZH2 mutated AML relapsed after standard chemotherapy. SEL24/MEN1703 showed an acceptable safety profile up to the recommended dose (RD) established at 125 mg.

Upcoming milestones and value inflection points. Key expected milestones for the near future in the current Phase II include patient enrollment in 2020, initial data available in 2021 and final data in 2022. Data publication timelines will depend on decisions of Joint Steering Committee of Menarini and Ryvu.

4. Pre-clinical programs and discovery projects

Ryvu is executing two complementary strategic therapeutic approaches in early pipeline: synthetic lethality and immune-oncology. The Company has built in recent years immune-oncology capabilities to expand new opportunities in targeting patient's immune system through small molecule approaches. Moreover, Ryvu's synthetic lethality discovery engine is based on unique on a worldwide scale, proprietary synthetic lethality bioinformatic tool for robust identification of new synthetic lethal targets with SMARCA2 inhibitors as a frontrunner program.

Immunooncology

Ryvu has delivered within the last three years two differentiated pipeline candidates for preclinical development in 2020-2021: a dual A2A/A2B antagonist, potent in high adenosine concentrations and small molecule direct STING agonists for systemic delivery. Moreover, the Company's pipeline includes an HPK1 inhibitor project at lead optimization stage as at the date of this document.

4.1. Dual A2A/A2B adenosine receptor antagonists

Therapeutic area. The aim of projects in this area is the discovery and development of innovative immunotherapeutic, based on solutions that overcome the limitations of current therapies. Ryvu approach offers a differentiated treatment options for patients with aggressive, refractory tumors. Ryvu selected a preclinical candidate – a dual A2A/A2B receptor antagonist able to reverse the immunosuppressive effects of high adenosine concentration, which is a hallmark of several treatment-resistant cancers.

Pre-clinical studies. Ryvu has shown that the simultaneous inhibition of A2A and A2B receptors by small molecule antagonists restores the functions of several subtypes of immune cells, enhancing the effects of elimination of immunosuppression to reinforce immune response. As at the date of this document, the undergoing non-GLP toxicology studies to confirm the safety profile in rodents and higher species are planned to be completed in H2 2020. Ryvu plans to initiate IND-enabling studies required for further progression into clinical trials in H2 2020.

Competitive advantages. Best-in-class potential. The major competitive advantage of Ryvu A2A/A2B antagonists lie in their dual mode of actions: inhibiting both A2A and A2B receptors to activate in vitro multiple subpopulations of immune system. In contrast to the majority of competitive antagonists losing activity in high adenosine concentration RVU330 has an advantage in retaining its nanomolar potency in tumor-like adenosine-rich environment. In the series of functional in vitro assays in primary immune cells, RVU330 restored release of several proinflammatory mediators that was impaired by the excessive levels of adenosine. High activity of RVU330 has been also manifested by confirmed efficacy as monotherapy in murine syngeneic model.

Indicative timetable: Ongoing non-GLP toxicology. IND filing in H2 2021.

4.2. Small molecule systemic STING agonist

Therapeutic area. The second most advanced project in the immune-oncology portfolio focuses on small molecule, direct STING agonists. Ryvu developed systemic STING agonists efficiently activating in vitro human and mouse antigen-presenting immune cells (dendritic cells and macrophages). The lead series maintains high activity in blood samples from human donors independent of STING mutations, which holds promise for therapeutic intervention in a wide patient population. Ryvu proved that proprietary STING agonists administered systemically effectively inhibit tumor growth, and can lead to its complete regression in a mouse model of colorectal cancer. Current work includes *in vitro* safety

DMPK profiling and wide selectivity panels. The aim is to select a preclinical candidate to initiate preclinical safety studies in 2H 2020.

Competitive advantages: Best-in-class potential. The therapy is based on small molecule, direct STING agonist with confirmed *in vitro* immuno-stimulatory properties on par or outperforming competitor compounds. It is worth to note that there is a high potency confirmed across multiple species and human STING haplotypes. Moreover, compounds are suitable for multiple routes of administration, including systemic intravenous dosing with confirmed *in vivo* antitumor efficacy leading to tumor eradication. Unique non-nucleotide, non-macrocyclic chemotype maintaining functional handles suitable for antibody-drug conjugates technology, allowing for targeted delivery.

Indicative timetable: Selection of a preclinical candidate – a proprietary STING agonist in 2H 2020. IND filing in H2 2021.

4.3. Selective HPK1 inhibitor

Therapeutic area. HPK1 (MAP4K1) is one of the major proteins involved in signaling cascade triggered by TCR activation. Inhibition of HPK1 kinase activity stimulates dendritic cells for antigen presentation, T cells for maturation and increased proliferation resulting in a pronounced antitumor response.

Competitive advantage: The HPK1 inhibitors have the potential of best-in-class compounds. Developed HPK1 inhibitors inhibit kinase activity in the sub-nanomolar concentration range and are one of the strongest compounds of this type disclosed in the public domain. Substances developed by Ryvu have favorable selectivity towards other kinases from the MAP4K family and improved physicochemical parameters. Direct activation of T cells *in vitro* and reversal of the immunosuppression of human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and T cells, restoring their ability to secrete proinflammatory cytokines was shown. In addition, *in vivo* anti-tumor efficacy was confirmed in a mouse colorectal cancer model in combination with checkpoint inhibitor (anti-mPD-1 antibody).

Indicative timetable: Ongoing lead optimization. 2H 2020 – optimized lead with combination strategy. H1 2021 - Initiation of non-GLP toxicology. IND filing 2022.

Synthetic lethality

There is a high need for novel targeted strategies in oncology. Synthetic lethality is one of the most innovative approaches for selective targeting of cancer cells with defined genetic background. SMARCA2 and SMARCA4 are two mutually exclusive helicase/ATPase catalytic subunits belonging to SWI/SNF chromatin remodeling complex. Development of SMARCA2 selective inhibitors/degraders is an attractive approach for cancer therapy with unmet medical need. The Company's pipeline includes apart from SMARCA2 inhibitor also other synthetic lethal targets such as WRN, new approaches in MTAP and confidential new targets.

4.4. Selective SMARCA2 degrader

Therapeutic area. Project is focused on resistant solid tumors with defined molecular background. Two unique approaches have been developed: innovative, first-in-class allosteric inhibitors of ATPase/helicase activity of SMARCA2 and protein-degrading compounds using Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) technology. In February 2020 Ryvu received funding for the development of SMARCA2 inhibitors and other innovative programs in the area of synthetic lethality until Phase I clinical trials from NCBiR.

Competitive advantages. First in class allosteric inhibitors of SMARCA2/4 ATPase and selective degraders of SMARCA2 protein showing differential in SMARCA4 mutated cancer cells confirming synthetic lethal phenotype in vitro. Selective SMARCA2 degradation led to induction of apoptotic pathways and in consequence to a targeted cell death of SMARCA4 mutated cancers.

Indicative timetable: Ongoing hit-to-lead. 2021 – lead optimization, 2022 and beyond – non-GLP and IND enabling studies.

6. Summary of planned investment expenditures in H2 2020-2021 and their financing

Ryvu Therapeutics Strategy		Costs		Financing			
		H2 2020 - 2021 [\$m]		H2 2020 - 2021 [\$m]			
Category		Total costs [\$m]	Total costs allocation [%]	Grants and committed milestones [\$m]	Cash [\$m]	Share issue [\$m]	Share issue allocation [%]
SEL120	SEL120 - AML/MDS	8.5	15%	1.5	4.0	3.0	9%
	SEL120 - solid tumors	8.7	15%	0.0	0.0	8.7	27%
Preclinical programs	A2A/A2B and STING	8.2	14%	1.3	0.6	6.3	20%
Discovery programs	Synthetic lethality and immuno-oncology	19.1	33%	9.7	2.4	7.0	22%
G&A		9.0	16%	0.0	2.1	6.9	22%
R&D Center		4.2	7%	1.2	3.0	0.0	0%
TOTAL		57.7	100%	13.7	12.1	31.9	100%

The Company's budget over the H2 2020-2021 period assumes total costs of approximately \$57.7m, including:

- approximately \$8.5m for advancement of SEL120 in AML/MDS, including completion of Phase 1 dose escalation and safety expansion study, as well as survival follow-up;
- approximately \$8.7m for development of SEL120 in solid tumors, including conduct of Phase 1 dose escalation study with survival follow-up;
- approximately \$8.2m for pre-clinical development, including conduct of IND-enabling preclinical studies and completion of IND submissions for A2A/A2B antagonist and STING agonist I/O programs;
- approximately \$19.1m for advancement of early discovery synthetic lethality and I/O programs;
- approximately \$4.2m for equipping of Ryvu R&D Centre and replacement CapEx;
- approximately \$9.0m to finance G&A costs.

The Management Board of Ryvu assumes that the above investment expenditures will be financed from its existing cash (\$12.1m as of June 5, 2020), grants and committed milestones (\$13.7m) as well as well as from funds to be raised in the form of a capital increase through the issue of new shares (less than 20%% of shares admitted to public trading, i.e. up to 2 384 245 shares, constituting 14.93% of the total share number). The company's Management Board is targeting to raise gross proceeds of approx. \$38m from a capital increase depending on market conditions.

Based on Company's current plans, the Management Board expects that the existing cash, together with available grant funding, committed milestones and net proceeds from the capital increase, will be sufficient to fund Company's operating expenses and capital expenditure requirements until H1 2022.

6. Impact of COVID-19 on the Company's operations

When analyzing the impact of COVID-19 on operations, the Company would like to highlight that its priority remains to ensure the safety and health of patients, collaborators and employees by introducing additional security procedures and measures, as well as implementing procedures securing the continuity of project execution during the pandemic. The Company indicates significant level of uncertainty regarding the development of the situation in the mid-term horizon, at the same time it emphasizes that has solid basis to expect that it will manage to achieve its planned business goals despite the unfavorable impact of the pandemic.

Clinical trials in locations impacted by Covid-19 such as the US have been and may in future be impacted by Covid-19 pandemic in multiple ways (slow or suspended enrollment, difficulties in patient monitoring, delayed DRCs, etc.). Clinical studies provide patients suffering from life threatening disorders such as AML/MDS with potential new therapeutic options – risk/benefit management policies are mainly dependent on individual investigational site decisions. In the first and second quarter of 2020, the pandemic affected the progress of the Issuer's clinical trials due to the fact that they are conducted in the centers located in the United States. Therefore, temporary problems were encountered in this period, such as suspension or slow-down in recruitment of new patients for SEL120 trials as well as restrictions

of access to the hospitals for clinical monitors. The resulting delay in SEL120 enrollment is approximately 3 months which in turn moves the first expected read-outs from this study from Q4 2020 to H1 2021. The Issuer follows the information provided by the FDA and adapts its activities to the current situation in the USA.

The pandemic had limited impact on Ryvu lab operations with additional work safety measures that needed to be implemented and transient suspension of lab activities from March 30 to April 9 during the peak of the local epidemic in Krakow. From April 12, 2020 Ryvu laboratories have been functioning without major limitations.

Due to the gradual “defrosting” of the economy commenced by the Polish government and public authorities in May / June 2020 Ryvu expects further improvement and stabilization of the situation in the near future. The Company’s Management Board will analyze the Company’s situation on an ongoing basis. New circumstances, if any, having a significant effect on the Company’s financial results and business position, will be communicated promptly in the individual current reports.

Kraków, June 15, 2020

This document does not constitute a public offering in the meaning of the Regulation (EU) 2017/1129 of the European Parliament and of the Council of 14 June 2017 on the prospectus to be published when securities are offered to the public or admitted to trading on a regulated market, and repealing Directive 2003/71/EC, or any other offer or invitation to acquire any Company’s securities, nor the incentive to submit bids for the acquisition or subscription of the Company’s securities.

This document does not constitute information about the Company’s securities and the terms and conditions of their acquisition or offering sufficient grounds to decide whether to purchase or acquire such securities. In particular, the document does not constitute an offer of securities for sale in the United States, nor may the securities be offered or sold in the United States absent registration under the Securities Act or in reliance upon an available exemption from the registration requirements of the U.S. Securities Act and in compliance with applicable state securities laws.

The forward-looking statements contained in this document, such as those relating to the Company’s income, results or development, are based on a number of assumptions, expectations and projections, and are subject to uncertainty and may change as a result of external or internal factors and should not be treated as binding forecasts. Neither the Company nor the persons acting on its behalf, in particular the members of the Company’s Management Board, the Company’s advisers nor any other person, provide any assurance that future expectations will be fulfilled, and in particular do not guarantee the future results or events of such statements and that the future results of the Company will not differ materially from the forward-looking statements.

The information in this document is subject to change. Neither the Company nor any other person is obligated to update them.