

RAPORT BIEŻĄCY 16/2022

19 sierpnia 2022 r.

Plany rozwoju Ryvu Therapeutics S.A. na lata 2022-2024

Zarząd spółki Ryvu Therapeutics S.A. z siedzibą w Krakowie ("Spółka") niniejszym informuje o podjęciu w dniu 19 sierpnia 2022 r. uchwały Zarządu w sprawie przyjęcia planów rozwoju Spółki na lata 2022-2024 ("Plany Rozwoju"). Kluczowe cele Planów Rozwoju Spółki zakładają:

- Zakończenie trwających badań klinicznych fazy I dla cząsteczki RVU120 u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS) oraz z guzami litymi;
- Postęp w rozwoju klinicznym RVU 120 w monoterapii poprzez przeprowadzenie badań fazy II w hematologii – z potencjalną strategią szybkiego wprowadzania na rynek w AML/HR-MDS – oraz wybranych indykacjach guzów litych - z głównym wskazaniem na potrójnie ujemnego raka piersi (ang. triple-negative breast cancer; TNBC);
- Rozszerzenie potencjału terapeutycznego RVU120 poprzez rozpoczęcie fazy I/II rozwoju klinicznego w schematach skojarzonych w AML/HR-MDS z lekami o działaniu synergistycznym z RVU120 i dodatkowych wskazaniach hematologicznych oraz guzów litych;
- Wspieranie dalszego rozwoju klinicznego SEL24 (MEN1703) prowadzonego przez Grupę Menarini;
- Ukończenie rozwoju przedklinicznego i wprowadzenie do fazy I badań klinicznych jednego programu z wczesnego portfolio Spółki;
- Wzmocnienie Platformy Syntetycznej Śmiertelności w celu dostarczenia pierwszych w swojej klasie (ang. first-in-class) kandydatów przedklinicznych oraz dalsza rozbudowa innowacyjnej platformy do odkrywania celów terapeutycznych;
- Uzyskiwanie płatności z tytułu kolejnych kamieni milowych w trwających współpracach badawczo-rozwojowych i rozwijanie wybranych programów poprzez współpracę z partnerami o synergicznych kompetencjach i zasobach; zawieranie co najmniej jednej nowej umowy partneringowej rocznie.

W obecnym, całkowitym budżecie na okres H2 2022-2024 Spółka przewiduje koszty na poziomie ok. PLN 535 mln (USD 115 mln po kursie średnim Narodowego Banku Polskiego z dnia 18 sierpnia 2022 r. 1 USD = 4,6468 PLN), z czego:

- ok. PLN 297 mln (USD 64 mln) zostanie przeznaczony na: (i) szeroki rozwój kliniczny RVU120 w hematologii i guzach litych, a także (ii) rozpoczęcie badania fazy I dla jednego nowego kandydata z portfolio projektów fazy wczesnej (Early Pipeline);
- ok. PLN 174 mln (USD 37 mln) planowane jest na: (i) przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla co najmniej jednego kandydata z portfolio projektów fazy

wczesnej oraz (ii) dalsze wzmocnienie Platformy Syntetycznej Śmiertelności i rozszerzenie działań związanych z odkrywaniem innowacyjnych celów terapeutycznych;

- ok. PLN 64 mln (USD 14 mln) planowane jest na pokrycie kosztów ogólnych i administracyjnych Spółki (G&A).

Realizacja założeń Planów Rozwoju zostanie sfinansowana z:

- środków pieniężnych Spółki (PLN 44,6 mln/USD 9,6 mln, stan na 30 czerwca 2022 r.),
- finansowania dłużnego od Europejskiego Banku Inwestycyjnego (PLN 104,3 mln/EUR 22,0 mln),
- oczekiwanych płatności z tytułu osiągnięcia kamieni milowych oraz przyznanych dotacji (PLN 49,3 mln/USD 10,6 mln),
- zakładanych przyszłych dotacji (PLN 30,0 mln/USD 6,5 mln),
- innych źródeł, w tym finansowania z rynku kapitałowego, nowych umów partneringowych oraz innych źródeł (PLN 306,5 mln/USD 66,1 mln).

Spółka planuje zabezpieczyć środki na rozbudowę portfolio z różnych źródeł, mając na celu zmniejszenie ryzyka dla Akcjonariuszy i zminimalizowanie ich ewentualnego rozwodnienia. Jednocześnie Spółka opracowała kilka alternatywnych scenariuszy, których celem jest minimalizacja ryzyka inwestycji, na przykład w odniesieniu do szerokiego planu rozwoju programu RVU120.

Zarząd Spółki uznał przyjęcie Planów Rozwoju na lata 2022-2024 za istotne zdarzenie, ze względu na wytyczenie głównych celów Spółki, których osiągnięcie będzie miało wpływ na jej przyszłą sytuację finansową oraz na dalsze perspektywy jej rozwoju.

Pełna treść Planów Rozwoju w języku polskim oraz angielskim stanowi załącznik do niniejszego raportu.

Podstawa prawna: art. 17.1 MAR

Osoby reprezentujące Spółkę:

- Paweł Przewięźlikowski – Prezes Zarządu
- Kamil Sitarz – Członek Zarządu

Plany Rozwoju Ryvu na lata 2022-2024

Planowana implementacja Kapitału Docelowego i wykorzystanie pozyskanych środków

19 sierpnia 2022

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. ("Ryvu Therapeutics" lub "Ryvu") niniejszym przedstawia Akcjonariuszom plany rozwoju Spółki na lata 2022-2024, mające na celu przyspieszenie realizacji naszej misji odkrywania i opracowywania leków, które poprawią jakość życia chorych na nowotwory oraz ich rodzin.

Kluczowe cele Ryvu na lata 2022-2024:

1. Projekty kliniczne (Clinical Development Pipeline):

- a. **Zakończenie trwających badań klinicznych fazy I dla cząsteczki RVU120** (do której Spółka posiada pełnię praw własności), u pacjentów:
 - (i) z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukemia; AML) oraz zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (ang. high-risk myelodysplastic syndrome; HR-MDS);
 - (ii) z guzami litymi;
- b. **Postęp w rozwoju klinicznym RVU120 w monoterapii**, poprzez przeprowadzenie badań fazy II w:
 - (i) hematologii – z potencjalną strategią szybkiego wprowadzania na rynek w AML/HR-MDS;
 - (ii) wybranych indykacjach guzów litych – z głównym wskazaniem na potrójnie ujemnego raka piersi (ang. triple-negative breast cancer; TNBC);
- c. **Rozszerzenie potencjału terapeutycznego RVU120 poprzez rozpoczęcie fazy I/II rozwoju klinicznego w:**
 - (i) schematach skojarzonych w AML/HR-MDS z lekami o działaniu synergistycznym z RVU120;
 - (ii) dodatkowych wskazaniach hematologicznych (np. w zespole mielodysplastycznym niskiego ryzyka (ang. low-risk myelodysplastic syndrome; LR-MDS) oraz w chorobach mieloproliferacyjnych z cechami dysplastycznymi (ang. MDS/MPN overlap syndrome)), jak również dodatkowych wskazaniach guzów litych (np. przerzutowy rak prostaty oporny na kastrację (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer; mCRPC) lub mięsaki (ang. sarcomas));
- d. **Wspieranie dalszego rozwoju klinicznego SEL24 (MEN1703) prowadzonego przez Grupę Menarini;**

2. Projekty fazy wczesnej (Early Pipeline; faza odkrycia i rozwoju przedklinicznego):

- a. **Ukończenie rozwoju przedklinicznego i wprowadzenie do fazy I badań klinicznych** jednego programu z wczesnego portfolio;
- b. **Wzmocnienie naszej Platformy Syntetycznej Śmiertelności w celu dostarczenia pierwszych w swojej klasie (ang. first-in-class) kandydatów przedklinicznych** oraz dalsza rozbudowa naszej innowacyjnej platformy do odkrywania celów terapeutycznych;

3. Biznes:

- a. **Uzyskiwanie płatności z tytułu kolejnych kamieni milowych w trwających współpracach badawczo-rozwojowych;**
- b. **Rozwijanie wybranych programów poprzez współpracę z partnerami o synergicznych kompetencjach i zasobach**, zawieranie co najmniej jednej nowej umowy partneringowej rocznie.

1. Projekty kliniczne (Clinical Development Pipeline):

1.1. Zakończenie trwających badań klinicznych fazy I RVU120 w AML/HR-MDS i guzach litych.

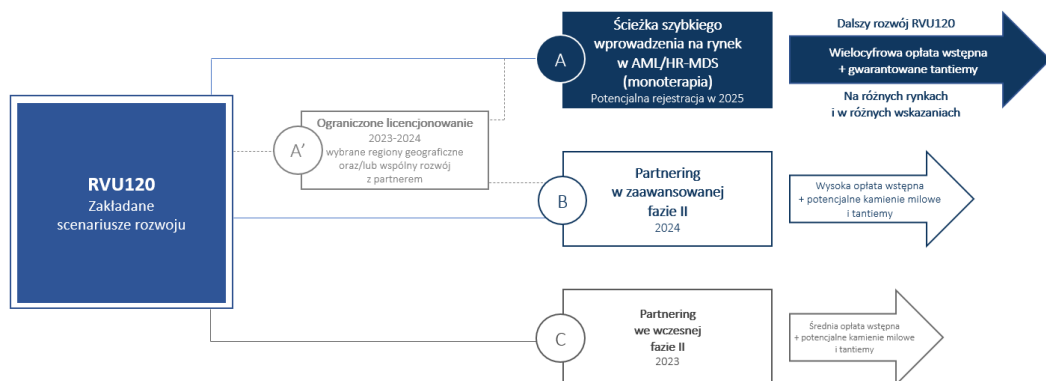
RVU120 jest wysoce selektywnym, pierwszym w swojej klasie inhibitorem CDK8/19, o szerokim potencjale w wielu wskazaniach, w tym hematologii i guzach litych. Związek jest obecnie badany w dwóch badaniach klinicznych: (i) fazie I u pacjentów z AML/HR-MDS, gdzie potwierdzono już wstępne sygnały korzyści klinicznej, oraz (ii) fazie I u pacjentów z guzami litymi. Ryvu ma na celu zakończenie obu badań fazy I w 1H 2023 oraz identyfikację bezpiecznych dawek, które następnie zostaną wykorzystane w dalszym rozwoju klinicznym w hematologii i guzach litych.

1.2. Przygotowanie do potencjalnej ścieżki szybkiego wprowadzenia na rynek w monoterapii, w oparciu o wyniki nowego badania fazy II w AML/HR-MDS.

Po zakończeniu badania fazy I, Ryvu będzie kontynuować rozwój kliniczny RVU120 w badaniu fazy II w AML/HR-MDS. Ryvu planuje płynne przejście między fazami klinicznymi (korzystając z istniejących zatwierdzonych protokołów badań), a rozpoczęcie badania fazy II spodziewane jest w 1H 2023.

W najbardziej preferowanym scenariuszu, w oparciu o wyniki badania fazy II, Spółka potencjalnie może dążyć do przyspieszonego zatwierdzenia i komercjalizacji RVU120 już w 2025 r. Ostateczna strategia regulacyjna i komercjalizacyjna będzie oparta o uzyskane dane kliniczne faz I oraz II, jak również opinię właściwych agencji regulatorowych.

Istnieje również kilka scenariuszy zmniejszających ryzyko dla przyszłego rozwoju RVU120, które mogą zostać wdrożone w zależności od postępu badań klinicznych i priorytetów dotyczących dalszego finansowania. Ryvu może rozważyć partnering RVU120 na różnych etapach rozwoju klinicznego, na poziomie globalnym lub regionalnym oraz/lub poprzez wspólny rozwój z partnerem, w celu poszerzenia potencjału rozwojowego naszego kandydata na lek.



1.3. Przeprowadzenie badania fazy II w wybranych indykacjach guzów litych (z głównym wskazaniem na TNBC).

Po zakończeniu badania fazy I, Ryvu będzie dalej badać aktywność kliniczną RVU120 w badaniu fazy II w guzach litych, z głównym wskazaniem na potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC). Ryvu planuje płynne przejście między fazami klinicznymi (korzystając z istniejących zezwoleń regulacyjnych), a rozpoczęcie badania fazy II spodziewane jest w 1H 2023.

1.4. Rozszerzenie potencjału terapeutycznego RVU120 poprzez rozpoczęcie fazy I/II rozwoju klinicznego w:

a) Leczeniu skojarzonym z synergistycznymi partnerami w AML/HR-MDS.

Badania przedkliniczne wykazały synergistyczne działanie RVU120 w połączeniu z kilkoma zatwierdzonymi lekami onkologicznymi. Aby w pełni wykorzystać i wzmocnić potencjał kliniczny, Ryvu planuje rozpoczęcie badania fazy I/II RVU120 w kombinacji z lekami o silnym działaniu synergistycznym (np. inhibitorami BCL-2, takimi jak wenetoklaks) lub środkami hipometylującymi (takimi jak np. azacytydyna), u pacjentów z AML/HR-MDS. Spółka zakłada, że rekrutacja pacjentów do badania rozpocznie się w 1H 2023.

b) Dodatkowe wskazania hematologiczne (LR-MDS, MDS/MPN) oraz w guzach litych (np. mCRPC lub mięsaki).

Na podstawie istniejących danych, RVU120 może być rozwijany jako monoterapia lub w leczeniu skojarzonym u pacjentów z LR-MDS oraz z chorobami mieloproliferacyjnymi z cechami dysplastycznymi (MDS/MPN overlap syndrome). Ryvu planuje wspierać badania kliniczne w tych dwóch wskazaniach w 2023 r. W zależności od uzyskanych danych przedklinicznych, rozwój Ryvu w badaniu fazy II guzów litych może również rozszerzyć się na dodatkowe wskazania (np. mCRPC lub mięsaki), w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

1.5. Wspieranie dalszego rozwoju klinicznego SEL24 (MEN1703) prowadzonego przez Grupę Menarini.

SEL24 (MEN1703) jest pierwszym w swojej klasie dualnym inhibitorem kinaz PIM/FLT3 odkrytym przez Ryvu. Na mocy globalnej umowy zawartej w marcu 2017 r., Ryvu przyznało Grupie Menarini wyłączną licencję na dalsze badania, rozwój, produkcję oraz komercjalizację SEL24. Wstępne dane z trwającego badania fazy II u pacjentów z AML z mutacją IDH, potwierdziły aktywność SEL24 jako monoterapii. Ryvu planuje wspierać Menarini w identyfikacji najbardziej odpowiedniej ścieżki rozwoju dla tego kandydata na lek, w celu rozpoczęcia kolejnych badań klinicznych w 1H 2023.

2. Projekty fazy wczesnej (Early Pipeline; Discovery and Preclinical Development):

2.1. Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego i wprowadzenie do I fazy badań klinicznych jednego projektu z wczesnego portfolio.

Ryvu planuje zakończyć rozwój przedkliniczny i wprowadzić do etapu klinicznego jednego kandydata z portfolio wczesnych projektów. Na dzień publikacji tego dokumentu, najbardziej zaawansowanym programem Platformy Syntetycznej Śmiertelności, który mógłby wejść do badań klinicznych, jest syntetycznie śmiertelny inhibitor PRMT5, ukierunkowany na nowotwory z delecją genu MTAP. Delecja genu metabolicznego MTAP występuje w 10% do 15% wszystkich ludzkich nowotworów i stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę medyczną. Szybki rozwój programu PRMT5 w ciągu ostatniego roku, zbudował solidne podstawy pod możliwą identyfikację kandydata przedklinicznego do końca 1H 2023, a następnie złożenie wniosku IND (ang. Investigational New Drug) do końca 1H 2024, oraz rozpoczęcie badania fazy I w 2H 2024. Najbardziej prawdopodobnym pierwszym wskazaniem terapeutycznym do klinicznego rozwoju programu PRMT5 jest niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC) z delecją genu MTAP. Projekt ma także potencjał rozwoju w innych wskazaniach, nieograniczonych typem nowotworu (ang. tumor-agnostic), jak również opcję strategii szybkiego wprowadzenia na rynek we wskazaniach sierocych.

2.2. Wzmocnienie naszej Platformy Syntetycznej Śmiertelności w celu identyfikacji nowych kandydatów przedklinicznych oraz dalsza rozbudowa platformy odkrywania innowacyjnych celów terapeutycznych.

Równolegle do rozwoju projektu inhibitorów białka PRMT5, Ryvu prowadzi obecnie wiele inicjatyw skoncentrowanych na identyfikacji i walidacji nowych celów terapeutycznych dla zdefiniowanych populacji pacjentów. Kluczowym kryterium priorytetyzacji celów terapeutycznych jest potencjał bycia pierwszym lub najlepszym w swojej klasie. Ryvu zidentyfikowało kilka nowych celów terapeutycznych, dla których prowadzi prace w obszarze identyfikacji hitów oraz ich optymalizacji. Najbardziej zaawansowany projekt w tym obszarze, inhibitory białka WRN, jest obecnie na etapie „hit-to-lead”. Podstawowymi obszarami terapeutycznymi projektu inhibitorów białka WRN, są nowotwory o wysokim poziomie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), z rakiem jelita grubego jako potencjalnym pierwszym wskazaniem. Oprócz trwającej walidacji nowych celów terapeutycznych oraz identyfikacji i optymalizacji związków, Ryvu rozwija innowacyjną platformę do odkrywania nowych celów biologicznych dla leków onkologicznych, opartą na badaniach przesiewowych typu „knockout screen”, w komórkach nowotworowych o określonym genotypie. Planowane prace obejmują modelowanie wpływu mikrośrodowiska guza oraz wykorzystanie komórek pierwotnych, uzyskanych od pacjentów onkologicznych, w procesie skriningu. Dzięki systematycznej analizie częstotliwości zmian genomowych w bazach danych klinicznych, platforma może być zastosowana do poszukiwania zmian genomowych z największą niezaspokojoną potrzebą medyczną oraz identyfikacji nowych celów terapeutycznych w obszarze syntetycznej śmiertelności, które następnie zasilą portfolio projektów Ryvu. Do końca 2024 r., Ryvu zamierza dalej rozszerzać możliwości platformy, w celu zbudowania szerokiego portfolio projektów zorientowanych na identyfikację pierwszych w swojej klasie, zróżnicowanych cząsteczek wiodących i kandydatów przedklinicznych. Głównymi wskazaniami terapeutycznymi, w które celujemy, są podgrupy raka płuc, jelita grubego, piersi, jajnika, nerki oraz wskazania hematologiczne.

3. Biznes:

3.1. Uzyskiwanie płatności z tytułu kolejnych kamieni milowych w trwających współpracach badawczo-rozwojowych.

W lipcu 2022 r. Spółka ogłosiła nawiązanie współpracy badawczej z firmą Exelixis, w celu odkrycia i opracowania koniugatów przeciwciało-lek, przy użyciu cząsteczek celujących w białko STING firmy Ryvu, jako ładunku immunomodulującego. Ryvu będzie współpracować z Exelixis nad programem badawczym mającym na celu identyfikację kandydatów do rozwoju. Ryvu otrzymało już płatność wstępną w wysokości PLN 14 mln (USD 3 mln), w zamian za udzielenie licencji do części praw do małych cząsteczkowych agonistów STING. Ryvu ma prawo do dalszych płatności z tytułu nieodległych kamieni milowych dotyczących postępów prac badawczych, dwucyfrowej płatności wynikającej z osiągnięcia kamienia milowego po nominacji pierwszego kandydata do rozwoju, a także do kolejnych płatności z tytułu kamieni milowych oraz opłat licencyjnych w oparciu o dalsze postępy w rozwoju i komercjalizacji. Płatności z tytułu osiągnięcia kamieni milowych oczekiwane są również w przypadku innych aktualnych współpracy badawczo-rozwojowych (Menarini, Galapagos), w oparciu o postępy badawcze i kliniczne partnerów.

3.2. Rozwijanie wybranych programów poprzez współpracę z partnerami o synergicznych kompetencjach i zasobach.

Nasza strategia rozwoju biznesu skupi się na współpracach badawczo-rozwojowych oraz udzielaniu licencji partnerom, którzy zapewnią dodatkową wiedzę specjalistyczną w zakresie opracowywania leków onkologicznych i doświadczenie w prowadzeniu badań klinicznych, w szczególności przy użyciu najnowocześniejszych narzędzi diagnostycznych, dla populacji pacjentów włączanych do badań w oparciu o biomarkery. Potencjalni partnerzy będą w stanie zapewnić zasoby finansowe i wiedzę specjalistyczną w celu rozwoju programów Ryvu, uzupełniając finansowanie z dotacji i rynków kapitałowych. Ryvu zamierza podpisać co najmniej jedną umowę partneringową rocznie. Umowy te mogą obejmować współpracę w zakresie badań, rozwoju i komercjalizacji programów immunoonkologicznych (IO; STING jako mała cząsteczka, HPK1), obszaru syntetycznej śmiertelności (PRMT5, WRN, Novel Targets) lub RVU120. Po uzyskaniu dodatkowych danych dotyczących skuteczności RVU120, Spółka może rozważyć partnering programu z partnerami zapewniającymi synergiczne wsparcie rozwoju i komercjalizacji. Spółka może rozpatrzyć różne struktury partneringu, aby zmaksymalizować wartość RVU120, w tym globalny lub regionalny wspólny rozwój / wspólną komercjalizację lub udzielenie licencji.

Aktualne portfolio projektów Ryvu:

CLINICAL PROJECTS

PROGRAM / TARGET NAME	INDICATION	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PARTNER	NEXT ANTICIPATED MILESTONE
SEL24 (MEN1703) PIM/FLT3	AML					MENARINI	Phase II new data in Q4 2022
RVU120 CDK8/19	AML/MDS SOLID TUMORS					LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY	Additional Phase I data in Q4 2022 Initial Phase I data in H2 2022

DISCOVERY & PRECLINICAL PROJECTS

PROGRAM / TARGET NAME	INDICATION	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PARTNER	NEXT ANTICIPATED MILESTONE
SYNTHETIC LETHALITY							
PRMT5	SOLID TUMORS						Preclinical candidate H1 2023
WRN	SOLID TUMORS						
Novel Targets	ONCOLOGY						
IMMUNO-ONCOLOGY							
STING ADC	ONCOLOGY					EXELIXIS	
STING Standalone	SOLID TUMORS						
HPK1	SOLID TUMORS						
DISCOVERY COLLABORATIONS						Galápagos	MERCK

Budżet i finansowanie w okresie 2H 2022-2024

W obecnym, całkowitym budżecie na okres 2H 2022-2024, Ryvu przewiduje koszty na poziomie ok. PLN 535 mln (USD 115 mln), z czego:

- ok. PLN 297 mln (USD 64 mln) zostanie przeznaczony na (i) szeroki rozwój kliniczny RVU120 w hematologii i guzach litych, a także (ii) rozpoczęcie badania fazy I dla jednego nowego kandydata z portfolio projektów fazy wczesnej (Early Pipeline);
- ok. PLN 174 mln (USD 37 mln) planowane jest na (i) przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla co najmniej jednego kandydata z portfolio projektów fazy wczesnej oraz (ii) dalsze wzmocnienie Platformy Syntetycznej Śmiertelności i rozszerzenie działań związanych z odkrywaniem innowacyjnych celów terapeutycznych;
- ok. PLN 64 mln (USD 14 mln) planowane jest na pokrycie kosztów ogólnych i administracyjnych (G&A);

Pomimo, iż dodatkowy bufor gotówkowy nie jest ujmowany jako pozycja budżetowa, Spółka uwzględniła w planie finansowym dodatkowe PLN 50 mln (USD 11 mln) w celu zabezpieczenia pozycji gotówkowej (proporcjonalnej do bieżącego salda gotówkowego) na koniec prognozowanego okresu.

Zarząd Spółki zakłada, że powyższe nakłady inwestycyjne zostaną sfinansowane z: (i) posiadanych środków pieniężnych (PLN 44,6 mln/USD 9,6 mln; na dzień 30 czerwca 2022 r.), (ii) oczekiwanych płatności z tytułu osiągnięcia kamieni milowych (uwzględniając płatność wstępną z tytułu udzielenia licencji do firmy Exelixis; umowa podpisana 7 lipca 2022 r.) oraz przyznanych dotacji (PLN 49,3 mln/USD 10,6 mln), (iii) zakładanych przyszłych dotacji (PLN 30,0 mln/USD 6,5 mln), (iv) finansowania dłużnego od Europejskiego Banku Inwestycyjnego (PLN 104,3 mln/EUR 22,0 mln), a także (v) środków pozyskanych w formie podwyższenia kapitału zakładowego (do 32% docelowej liczby akcji w przypadku pełnego wykorzystania emisji w ramach Kapitału Docelowego, tj. do maksymalnie 8 465 615 akcji). Do końca 2024 r. Zarząd zamierza pozyskać do ok. PLN 356,5 mln/USD 76,9 mln z emisji akcji, kwota ta może jednak zostać potencjalnie zmniejszona przez wpływy z nowych umów partnerskich oraz współprac badawczo-rozwojowych (zgodnie z kluczowymi celami rozwoju Ryvu), jak również pozyskanie dodatkowego finansowania z dotacji. Zarząd będzie uprawniony do emisji maksymalnie 8 465 615 akcji, natomiast w przypadku uzyskania ceny emisyjnej akcji pozwalającej Spółce na pozyskanie planowanych środków bez konieczności emisji maksymalnej liczby akcji w ramach Kapitału Docelowego, Zarząd może wyemitować mniejszą liczbę akcji.

Założenia budżetowe (H2 2022 - 2024)	Koszty (PLN mln)	Przyznane dotacje i oczekiwane kamienie milowe⁽¹⁾ (PLN mln)	Nowe dotacje (PLN mln)	Gotówka⁽²⁾ (PLN mln)	Finansowanie dłużne (PLN mln)	Inne źródła⁽³⁾ (PLN mln)
Projekty kliniczne (Clinical Development)	297,4	21,7	15,0	22,8	78,2	159,7
Projekty fazy wczesnej (Early Pipeline)	173,6	27,7	15,0	15,6	26,1	89,2
G&A	63,8	0,0	0,0	6,2	0,0	57,5
SUMA	534,7	49,3	30,0	44,6	104,3	306,5⁽⁴⁾

(1) uwzględnia płatność wstępną ze sprzedaży licencji do firmy Exelixis w wysokości PLN 14,0 mln / USD 3,0 mln;

(2) na dzień 30 czerwca 2022;

(3) kapitał własny (kapitał docelowy), potencjalne kamienie milowe z istniejących współprac, nowe umowy partnerskie, dodatkowe granty, inne;

(4) kwota zostanie powiększona o dodatkowe PLN 50,0 mln (USD 11,0 mln) bufora gotówkowego na koniec prognozowanego okresu.

Kapitał Docelowy (do 8 465 615 akcji) i planowany sposób wykorzystania

Zatwierdzenie Kapitału Docelowego, zapewni Zarządowi Spółki elastyczność wymaganą do umożliwienia optymalnego (np. w odniesieniu do harmonogramu czy wysokości emisji w stosunku do rozwodnienia) finansowania planów rozwoju w okresie 2H 2022-2024.

W oczekiwaniu na zgodę Akcjonariuszy, Zarząd Spółki deklaruje dostosowywanie i optymalizację rozważanej emisji, w oparciu o krótkoterminowe potrzeby budżetowe i warunki rynkowe, w tym czynniki wewnętrzne i makroekonomiczne wpływające na wycenę Spółki. Wszelkie potencjalne dodatkowe przychody z różnych źródeł (takich jak możliwe płatności wynikające z osiągnięcia kamieni milowych w istniejących współpracach, nowe umowy partneringowe czy dodatkowe finansowanie z dotacji), będą miały bezpośrednie przełożenie na prognozowane przepływy pieniężne, potencjalnie zmniejszając szacowane potrzeby kapitałowe.

Na dzień sporządzenia niniejszego dokumentu, Zarząd zakłada skorzystanie z Kapitału Docelowego w dwóch transzach, poprzez pierwszą emisję akcji do końca 1Q 2023, oraz kolejną potencjalną emisję. Powyższy model ma na celu zapewnienie elastyczności finansowania i wzmocnienie pozycji biznesowej Spółki. Równoległe, Ryvu będzie dążyć do pozyskania dodatkowego finansowania z różnych źródeł, w celu zmniejszenia zapotrzebowania na kapitał pochodzący z emisji akcji.

Podsumowanie

W latach 2022-2024 Ryvu zamierza znacząco przyspieszyć realizację swojej misji. Plany rozwoju będą skupione na maksymalizacji wartości Spółki dla Akcjonariuszy (szeroki rozwój RVU120, koncentracja na syntetycznej śmiertelności i przyspieszenie prac w portfolio projektów fazy wczesnej, a także co najmniej jedna nowa umowa partneringowa rocznie). Spółka planuje zabezpieczyć środki na rozbudowę portfolio z różnych źródeł, mając na celu zmniejszenie ryzyka dla Akcjonariuszy i zminimalizowanie ich ewentualnego rozwodnienia. Jednocześnie, Ryvu opracowało kilka alternatywnych scenariuszy, których celem jest minimalizacja ryzyka inwestycji, na przykład w odniesieniu do szerokiego planu rozwoju programu RVU120.

Zarząd Ryvu uważa, że przedstawiony powyżej plan finansowy jest konserwatywny w ujęciu przychodów. Na podstawie aktualnych planów Spółki, Zarząd oczekuje, iż dotychczasowe środki pieniężne, wraz z już pozyskanym oraz nowym finansowaniem z dotacji, płatnościami z tytułu osiągnięcia kamieni milowych w ramach obecnych współprac oraz wpływami netto z podwyższenia kapitału zakładowego, będą wystarczające do sfinansowania kosztów operacyjnych Spółki i potrzeb kapitałowych do grudnia 2024 r. Jednocześnie, Ryvu zamierza dołożyć wszelkich starań, aby pozyskać dodatkowe finansowanie z alternatywnych źródeł, w celu zmniejszenia potrzeb kapitałowych z emisji akcji.

Ryvu Development Plans for 2022-2024

The planned implementation of the Authorized Capital and the use of proceeds

August 19, 2022

The Management Board of Ryvu Therapeutics S.A. (“Ryvu Therapeutics” or “Ryvu”) hereby presents to the Shareholders development plans for 2022-2024, aimed at accelerating the execution of our mission to discover and develop drugs that will improve the lives of cancer patients and their families.

Ryvu’s key development goals for 2022-2024:

1. Clinical Development Pipeline:

- a. **Completing the ongoing Phase I clinical studies** of our fully-owned lead asset RVU120 in:
 - (i) acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS);
 - (ii) solid tumors;
- b. **Advancing the clinical development of RVU120 as a monotherapy**, by executing Phase II studies in:
 - (i) hematology – with the potential fast-to-market strategy in AML/HR-MDS;
 - (ii) selected solid tumor indications – with the primary focus on triple-negative breast cancer (TNBC);
- c. **Expanding the therapeutic potential of RVU120 by initiating Phase I/II clinical development** in:
 - (i) combination regimens in AML/HR-MDS with synergistic drug partners;
 - (ii) additional hematology indications (e.g. low-risk myelodysplastic syndrome (LR-MDS) and MDS/MPN overlap syndrome) and solid tumor indications (e.g. metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) or sarcomas);
- d. **Supporting the clinical development of the partnered candidate, SEL24 (MEN1703)** by Menarini Group;

2. Early Pipeline (Discovery and Preclinical Development):

- a. **Completing preclinical development and advancing into Phase I clinical trials** of one program from the early pipeline;
- b. **Strengthening our Synthetic Lethality Platform to deliver first-in-class preclinical candidates** and further expand our proprietary target discovery platform;

3. Business:

- a. **Achieving financial milestones in the existing R&D collaborations;**
- b. **Advancing selected programs by partnering with collaborators with synergistic competencies and resources**, signing at least one new partnering agreement per year.

1. Clinical Development:

1.1. Completing the ongoing Phase I clinical studies of RVU120 in AML/HR-MDS and solid tumors.

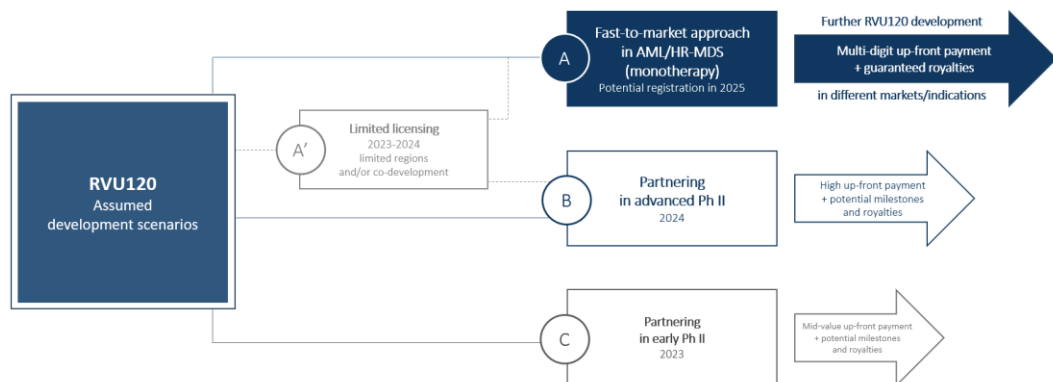
RVU120 is a highly selective first-in-class CDK8/19 inhibitor with broad potential in multiple indications, including hematology and solid tumors. RVU120 is currently being investigated in two ongoing clinical trials: (i) Phase I in patients with AML/HR-MDS, where initial signs of clinical benefit have already been reported, and (ii) Phase I in patients with solid tumors. Ryvu aims to complete both Phase I studies in 1H 2023 with the identification of safe doses, which will then be used in further clinical development in hematology and solid tumors.

1.2. Preparing for a potential fast-to-market pathway as a monotherapy, based on the results of a new Phase II study in AML/HR-MDS.

Following the completion of the Phase I trial, Ryvu will further investigate the clinical activity of RVU120 in a Phase II study in AML/HR-MDS. Ryvu is planning a seamless transition between the clinical phases (benefiting from the existing approved study protocols), with a start of the Phase II trial expected in 1H 2023.

In the preferred scenario, based on the results of the Phase II study, the Company could potentially pursue accelerated approval and commercialize RVU120 as early as 2025. The ultimate regulatory and commercial strategy will depend on Phase I and Phase II clinical data, as well as the opinion of appropriate regulatory agencies.

There are several de-risking scenarios for the future development of RVU120, which may be implemented depending on the progress of clinical studies and funding prioritization. Ryvu could consider partnering RVU120 at various stages of clinical development, on a global or regional basis and/or co-development, to broaden our drug candidate’s potential.



1.3. Executing Phase II studies in selected solid tumor indications (with a primary focus on TNBC).

Following completion of the Phase I study, Ryvu will further investigate the clinical activity of RVU120 in a Phase II trial in solid tumors, with the primary focus on triple-negative breast cancer (TNBC). Ryvu is planning a seamless transition between the clinical phases (taking advantage of the existing regulatory approvals), with a start of the Phase II trial expected in 1H 2023.

1.4. Expanding the therapeutic potential of RVU120 by initiating Phase I/II clinical development in:

a) Combination with synergistic drug partners in AML/HR-MDS.

Strong preclinical data have shown synergistic effects of RVU120 in combination with several approved drugs. To fully explore the potential of RVU120, Ryvu plans to initiate a Phase I/II study

of RVU120 in combination with preclinically validated synergistic drugs (e.g. BCL-2 inhibitors, such as venetoclax, or hypomethylating agents, such as azacytidine) in patients with AML/HR-MDS. The study is expected to start recruitment in 1H 2023.

b) Additional hematology indications (LR-MDS, MDS/MPN) and solid tumor indications (e.g. mCRPC or sarcomas).

Based on the existing data, RVU120 may be developed as a single agent or in combination, in patients with LR-MDS and in patients with MDS/MPN overlap syndrome. Ryvu plans to support clinical studies in these two indications in 2023. Depending on the emerging preclinical data, Ryvu may also include additional indications in the solid tumor Phase II study (e.g. mCRPC or sarcomas), as a monotherapy or with novel drug combinations.

1.5. Support clinical development of our partnered candidate, SEL24 (MEN1703) by Menarini.

SEL24 (MEN1703) is the first-in-class PIM/FLT3 dual kinase inhibitor, globally partnered with Menarini. The interim readout from the ongoing Phase II trial in patients with IDH-mutated AML, has confirmed single agent activity of SEL24. Ryvu plans to support Menarini in identifying the most appropriate development path for this drug candidate, with the aim to start a follow-up study in 1H 2023.

2. Early Pipeline (Discovery and Preclinical Development):

2.1. Complete preclinical development and advance into Phase I clinical trials one program from our early pipeline.

Ryvu plans to complete the preclinical development and advance to the clinical development one candidate from its early pipeline. As of the date of this document, the most advanced program from the Synthetic Lethality Platform that could enter clinical development is a synthetic lethal PRMT5 inhibitor, targeting MTAP deficient cancers. Deletion of the metabolic gene MTAP occurs in 10% to 15% of all human tumors and represents a large unmet medical need. The rapid progress of the PRMT5 program over the past year has built the foundation for the possible identification of a preclinical candidate by mid-2023, followed by an IND (Investigational New Drug) filing by mid-2024 and the initiation of Phase I studies in 2H 2024. The most likely first therapeutic indication for the clinical development of the PRMT5 program will be MTAP-deleted non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), with further potential for a tumor-agnostic label and a fast-to-market strategy in orphan indications.

2.2. Strengthen our Synthetic Lethality Platform to discover proprietary preclinical candidates and further expand our innovative target discovery platform.

In parallel to advancing our PRMT5 inhibitor program, Ryvu is currently leading multiple initiatives focused on the identification and validation of novel targets for well-defined patient populations. The key criteria for prioritized targets are first-in-class and best-in-class potential. Several targets have already been identified, leading to the ongoing hit identification. The most advanced project – focused on WRN inhibitors, is currently at the hit-to-lead stage. The primary therapeutic areas for our WRN inhibitor program are MSI-high cancers, with colorectal carcinoma as the potential first indication. In addition to ongoing target validation, as well as hit identification and expansion efforts, Ryvu is implementing an innovative platform for the discovery of novel biological targets for oncology drugs - based on the genome-wide knockout screens in cancer cells with a defined

genotype. The planned work includes modeling the impact of the tumor microenvironment and the utilization of primary patient-derived cells during the screening process. By systematically analyzing the frequency of genomic alterations in clinical databases, the platform is being applied to genomic alterations with potentially the greatest unmet medical need and adding novel molecular targets in the area of synthetic lethality to Ryvu's project portfolio. By the end of 2024, Ryvu intends to further expand its platform's capabilities to build a robust portfolio of projects aimed at the identification of first-in-class, differentiated preclinical candidate molecules. The primary therapeutic indications in our strategic focus include subsets of lung, colorectal, breast, ovarian, and kidney cancers, as well as hematology indications.

3. Business:

3.1. Achieving financial milestones in existing R&D collaborations.

In July 2022, Ryvu announced a research collaboration with Exelixis to discover and develop antibody-drug conjugates using Ryvu's STING portfolio as an immunomodulatory payload. Ryvu will work with Exelixis on a research program aimed at identifying development candidates. Ryvu has received a USD 3m upfront fee in exchange for certain rights to Ryvu's STING agonist small molecules. Ryvu will also be eligible to receive near-term research milestones, a double-digit milestone on the first development candidate nomination, as well as further milestones and royalties based on development progress and commercialization. Development milestones from other existing R&D collaborations (Menarini, Galapagos) can also be expected, based on research and clinical progress by partners.

3.2. Advancing selected programs by partnering with collaborators with synergistic competencies and resources.

Our business development strategy will focus on R&D collaborations and licenses with partners providing additional expertise in oncology drug development and experience in running clinical studies, especially using cutting-edge diagnostic tools for biomarker-selected patient populations. Potential partners could provide financial resources and expertise to advance Ryvu programs, supplementing funding from grants and capital markets. Ryvu intends to sign at least one new partnering agreement per year, which could include research, development, and commercialization partnerships for immune-oncology (IO) programs (STING standalone, HPK1), synthetic lethality assets (PRMT5, WRN, Novel Targets) or RVU120. Following the generation of additional efficacy data for RVU120, the Company could partner the program with partners providing synergistic development and commercialization capabilities. The Company could consider a variety of partnership structures to maximize the value, including global or regional co-development/co-commercialization or out-licensing.

Current Ryvu pipeline:

CLINICAL PROJECTS

PROGRAM / TARGET NAME	INDICATION	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PARTNER	NEXT ANTICIPATED MILESTONE
SEL24 (MEN1703) PIM/FLT3	AML	[Progress bar]			[Progress bar]	MENARINI LEUKEMIA & MYELOID SOCIETY	Phase II new data in Q4 2022
	AML/MDS	[Progress bar]			[Progress bar]		Additional Phase I data in Q4 2022
RVU120 CDK8/19	SOLID TUMORS	[Progress bar]			[Progress bar]		Initial Phase I data in H2 2022

DISCOVERY & PRECLINICAL PROJECTS

PROGRAM / TARGET NAME	INDICATION	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PARTNER	NEXT ANTICIPATED MILESTONE
SYNTHETIC LETHALITY							
PRMT5	SOLID TUMORS	[Progress bar]					Preclinical candidate H1 2023
WRN	SOLID TUMORS	[Progress bar]					
Novel Targets	ONCOLOGY	[Progress bar]					
IMMUNO-ONCOLOGY							
STING ADC	ONCOLOGY	[Progress bar]				EXELIXIS	
STING Standalone	SOLID TUMORS	[Progress bar]					
HPK1	SOLID TUMORS	[Progress bar]					
DISCOVERY COLLABORATIONS						Galápagos	MERCK

Budget and financing in 2H 2022-2024

In the current total budget for the 2H 2022-2024 period, the Company anticipates spending approximately PLN 535m (USD 115m), out of which:

- approximately PLN 297m (USD 64m) will be dedicated to (i) broad clinical development of RVU120 in hematology and solid tumors, as well as (ii) initiation of Phase I study for one new candidate from the early pipeline;
- approximately PLN 174m (USD 37m) is planned for (i) execution of preclinical development for at least one candidate from the Ryvu pipeline and (ii) further strengthening of the Synthetic Lethality Platform and expansion of proprietary target discovery activities;
- approximately PLN 64m (USD 14m) is planned to cover G&A costs.

Although the additional cash buffer is not recognized as a budget item, the Company includes an additional PLN 50m (USD 11m) to the financial plan, to secure the cash position (proportional to the current cash balance) at the end of the forecasted period.

The Company's Management Board assumes that the above investment expenditures will be financed by its: (i) existing cash (PLN 44.6m / USD 9.6m, as of June 30, 2022), (ii) committed partnering milestone payments (including Exelixis licensing up-front payment; contract signed on July 7, 2022) and currently secured grants (PLN 49.3 / USD 10.6m), (iii) assumed future grants (PLN 30.0m / USD 6.5m), (iv) venture debt from the European Investment Bank (PLN 104.3m / EUR 22.0m), as well as (v) funds raised in the form of new equity to be issued (up to 32% of the total number of shares in case of full execution, i.e. up to 8,465,615 of shares). By the end of 2024, the Management Board is targeting to raise up to approximately PLN 356.5m / USD 77.9m from such a share issue, which can potentially be downsized by the inflows from new partnership agreements or collaborations (as described in Ryvu's key development goals) as well as additional grant funding. The Management Board will be authorized to issue up to 8 465 615 shares, however, if the obtained share issue price allows the Company to secure the planned funds without the need to issue the maximum number of shares within the authorized capital, the Management Board may issue a lower number of shares.

Budget assumptions (H2 2022 - 2024)	Costs (mPLN)	Committed grants and milestones⁽¹⁾ (mPLN)	New Grants (mPLN)	Cash⁽²⁾ (mPLN)	Debt (mPLN)	Other sources⁽³⁾ (mPLN)
Clinical Development	297.4	21.7	15.0	22.8	78.2	159.7
Early Pipeline (Discovery & Preclinical Development)	173.6	27.7	15.0	15.6	26.1	89.2
G&A	63.8	0.0	0.0	6.2	0.0	57.5
TOTAL	534.7	49.3	30.0	44.6	104.3	306.5⁽⁴⁾

(1) Exelixis licensing up-front payment of PLN 14.0m / USD 3.0m included;

(2) as of June 30, 2022;

(3) equity (authorized capital), potential milestones from existing collaborations, new partnering deals, additional grant funding, other;

(4) the amount will be increased by additional PLN 50.0m (USD 11.0m) cash buffer for the end of the forecasted period.

Authorized Capital (up to 8,465,615 shares) intended use

The approval of the Authorized Capital resolution will provide the Management Board with the flexibility to optimize (e.g. with respect to timing, amount of the capital vs. dilution) financing of the development plans in the period of 2H 2022-2024.

Pending approval from Ryvu's Shareholders, the Company's Management Board declares to adapt and optimize the contemplated issue, based on the near-term budget needs and market conditions, including intrinsic and macro-economic factors affecting the Company's valuation. Any potential additional income from various sources (such as possible milestones from existing collaborations, new partnering deals or additional grant funding), would translate directly into the forecasted cash-flow, potentially reducing the estimated equity capital needs.

As of the date of this document, the Management Board assumes the approved Authorized Capital to be executed in two tranches, with the first share issue by the end of 1Q 2023, followed by the potential subsequent one. The above-mentioned model is aimed at supporting financing flexibility and strengthening Company's business position. In parallel, the Company will seek to obtain additional financing from various sources to reduce Ryvu's equity capital needs.

Summary

In the timeframe of 2022-2024, Ryvu aims to significantly accelerate the execution of its mission. The presented development plans are focused on maximizing the value of the Company for its Shareholders (broad development of RVU120, focus on synthetic lethality and acceleration in the early pipeline, as well as at least one new partnering deal per year). The Company is securing capital for the pipeline development from various sources, aiming to reduce Shareholders' risk and to minimize share dilution. At the same time, Ryvu has developed several alternative scenarios to de-risk portfolio investments, for example in case of broad development for RVU120.

Ryvu's Management Board believes the financial plan presented above is conservative with respect to revenues. Based on the current Company's plans, the Management Board expects that current cash, together with the available and new grant funding, committed partnering milestones, and the net proceeds from the capital increase(s), will be sufficient to fund Company's operating expenses and capital expenditure requirements until December 2024. At the same time, Ryvu intends to make all efforts to obtain financing from additional sources to reduce its equity capital needs.