



*Była to najlepsza i najgorsza z epok,
wiek rozumu i wiek szaleństwa,
czas wiary i czas zwątpienia,
okres światła i okres mroków,
wiosna pięknych nadziei i zima rozpaczy.
Wszystko było przed nami i nic nie mieliśmy przed sobą.
Dążyliśmy prosto w stronę nieba i kroczyliśmy prosto w kierunku odwrotnym.
Mówiąc zwięźle, były to lata tak bardzo podobne do obecnych...*

„Opowieść o dwóch miastach”, Charles Dickens

Szanowni Państwo, Drodzy Akcjonariusze i Partnerzy,

Zgodnie z tradycją chciałbym w kilku słowach podsumować ubiegłoroczny rozwój naukowy, biznesowy i korporacyjny Ryvu, a także podzielić się z Państwem naszymi planami na 2023 rok.

Tym razem to podsumowanie nie będzie dotyczyło tylko tego, co działo się w minionym roku w naszej firmie, a to dlatego, że rok 2022 był znaczący dla nas wszystkich w Europie. Przeżyliśmy coś, o czym opowiadali nasi dziadkowie, a my na pewno będziemy opowiadać o tym naszym wnukom. Byliśmy świadkami okrutnego ataku barbarzyńskiej Rosji, która rozpoczęła wojnę z kochającymi wolność i pokój Ukraińcami.



Jestem niezwykle dumny z działań, które podjęło wiele liberalnych demokracji, aby wesprzeć Ukrainę, zachować niepodległość tego kraju, pośrednio chronić Europę Środkową i Wschodnią, a także, miejmy nadzieję, zniechęcić inne totalitarne reżimy na całym świecie do inwazji na swoich sąsiadów. W tej wojnie Ukraińcy płacą swoją krwią, a Państwa zachodnie (z pewną pomocą Japonii, Australii, Korei Południowej, itp.) głównie pieniędzmi, co w naturalny sposób wpłynęło na globalne perspektywy makroekonomiczne, popychając świat, który właśnie wyszedł z pandemii COVID-19, na skraj recesji.

My, pracujący w środowisku biomedycznym, jesteśmy szczególnie wrażliwi na haniebny brak szacunku dla ludzkiego życia, który pokazała Rosja atakując Ukrainę. Ten atak to także ogromne marnotrawstwo energii, pieniędzy i ludzkich talentów, które powinny zostać wykorzystane do walki z problemami przed którymi dzisiaj stoi świat: zmiany klimatu, dostęp do wysokiej jakości opieki zdrowotnej i ubóstwo, a nie do zaspokojenia czyjejś imperialnej ambicji.

Wojna w Europie zwiększyła presję na najbardziej innowacyjne przedsiębiorstwa działające w długoterminowych cyklach inwestycyjnych, zwłaszcza firmy biotechnologiczne. Ten trend wywołany wzrostem kosztu kapitału po pandemii COVID, inflacją, odbudową łańcuchów dostaw, problemami z dostawami leków i problemami operacyjnymi w ośrodkach klinicznych, powodującymi opóźnienia w badaniach, obserwowaliśmy już w Stanach Zjednoczonych w 2021 r. W rezultacie na całym świecie firmy biotechnologiczne w fazie rozwoju stanęły przed poważnymi wyzwaniami, co spowodowało ponad 50% spadek indeksu BBC w pierwszej połowie 2022 r., przy ograniczonymżywieniu w kolejnych miesiącach.

Paradoksalnie dla nas w Ryvu był to prawdopodobnie najlepszy rok w 15-letniej historii działalności (*).

Wczesny etap badań klinicznych RVU120, projektu, który jest dla nas najcenniejszym aktywem, postępuje dobrze. W badaniu AMNYS-51 w guzach litych kontynuowaliśmy etap eskalacji dawki RVU120 jako monoterapii. W tym czasie u żadnego z pacjentów nie zaobserwowaliśmy toksyczności ograniczającej dawkę, co jest niezwykle istotne w przypadku terapii „pierwszej w swojej klasie”. Mogliśmy także zaobserwować obiecującą stabilizację choroby u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas wcześniejszego leczenia. Ponadto podczas konferencji EORTC-NCI-AACR, która odbyła się w październiku 2022 r., przedstawiliśmy dane wskazujące na zhamowanie celu molekularnego o ponad 70% w kohorcie w dawkach na poziomie 135 mg. Na podstawie założeń przedklinicznych próg ten jest wystarczający do uzyskania wysokiej skuteczności w wybranych grupach pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Od 3 marca 2023 r. prowadzona jest rekrutacja pacjentów do kohorty w dawce 375 mg (lek podawany w cyklu co drugi dzień).

W badaniu RIVER-51 w AML/MDS, opóźnionym ze względu na uzgodnienia z FDA i typowe problemy w populacji pacjentów z AML, podnieśliśmy dawkę RVU120 do 110 mg (podawana w cyklu co drugi dzień). W czasie badania zaobserwowaliśmy u wielu pacjentów poprawę hematologiczną i jedną całkowitą odpowiedź. Od 3 marca 2023 r. prowadzona jest rekrutacja pacjentów do kohorty w dawce 135 mg (podawana w cyklu co drugi dzień).

Na tym etapie rozwoju RVU120 indywidualne historie pacjentów znaczą dla nas więcej niż tylko statystyki. Do działania motywuje nas np. historia pacjenta cierpiącego na białaczkę wtórną, u którego zawiodły dwie poprzednie linie leczenia, na początku leczenia RVU120 całkowicie zależnego od transfuzji. Prawie rok od włączenia do badania pacjent nadal żył i nie potrzebował już transfuzji.

W 2022 r. najważniejsze było dla nas to, że RVU120 może być bezpiecznie podawany pacjentom w obecnie stosowanych dawkach. Prowadzimy pacjentów w badaniu, którym RVU120 już przynosi korzyści terapeutyczne, a równocześnie wciąż widzimy możliwość poprawy uzyskanych rezultatów, poprzez dalsze zwiększanie dawki, identyfikację chorych, którzy najlepiej reagują na lek i łączenie RVU120 z innymi terapiami zarówno w hematologii, jak i guzach litych. W nadchodzących latach, będziemy badać różne dalsze możliwe kierunki rozwoju RVU120.

Badanie kliniczne SEL24, dualnego inhibitora PIM/FLT3, rozwijanego we współpracy z Menarini, postępowo w badaniu fazy II u pacjentów z AML z mutacją IDH. Wstępne wyniki, zaprezentowane podczas konferencji EHA 2022, pokazały potencjał SEL24 w kombinacji z innymi terapiami. Mamy nadzieję, że dalsze badania nad lekiem zostaną kontynuowane w 2023 roku.

W projektach wczesnej fazy był to dla nas fantastyczny rok. W lipcu zawarliśmy umowę licencyjną z firmą Exelixis, której celem jest opracowanie nowatorskich terapii przeciwnowotworowych, wykorzystujących opracowaną przez Ryvu technologię celującą w białko STING (technologia koniugatów lek-przeciwciało; ang. antibody-drug conjugate, ADC). Kilka miesięcy później, w listopadzie, nawiązaliśmy przełomową współpracę z niemiecką firmą BioNTech, pionierem w badaniach nad immunoterapiami. Partnerstwo z BioNTech, oparte na samodzielnych małowcząsteczkowych agonistach STING opracowanych przez Ryvu, będzie obejmować wiele możliwych ścieżek współpracy również nad innymi celami terapeutycznymi, co miejmy nadzieję zaowocuje wieloma kandydatami klinicznymi w nadchodzących latach. Ryvu otrzymało od BioNTech rekordową płatność z góry w wysokości 20 mln EUR. Równocześnie BioNTech sfinansuje wszystkie badania prowadzone w naszej firmie, które zostały objęte umową. Zarówno w przypadku współpracy z Exelixis, jak i BioNTech, w przyszłości Ryvu kwalifikuje się do otrzymywania znacznych korzyści ekonomicznych

związanych z rozwojem licencjonowanych projektów. Co najważniejsze BioNTech zdecydował się także zaangażować jako inwestor i wziął udział w ostatniej ofercie publicznej Ryvu.

W naszym portfolio projektów z obszaru syntetycznej letalności zaraportowaliśmy pierwsze dane *in vivo* dla programu MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5, a także rozwinęliśmy kilka innych programów.

W 2022 roku intensywnie pracowaliśmy również nad rozwojem korporacyjnym Spółki. W sierpniu ubiegłego roku na bardzo korzystnych warunkach otrzymaliśmy w ramach kredytu 22 mln EUR finansowania od Europejskiego Banku Inwestycyjnego. W grudniu pozyskaliśmy 53 mln EUR z publicznej oferty akcji przeprowadzonej na Giełdzie Papierów Wartościowych w Warszawie. W ofercie wzięli udział głównie polscy inwestorzy instytucjonalni oraz spółka BioNTech, która stał się 8% udziałowcem Ryvu. Miło mi również wspomnieć, że ja i Tadeusz Wesołowski, wiceprzewodniczący Rady Nadzorczej Ryvu, który jest naszym inwestorem od 2011 roku, uczestniczyliśmy w tej emisji, inwestując łącznie 5 mln EUR.

Jesteśmy bardzo pozytywnie nastawieni do perspektyw spółki w kolejnym okresie. Liczymy na zdecydowane zwycięstwo Ukrainy w 2023 roku, złagodzenie presji makroekonomicznych w regionie oraz na rynkach finansowych, a także na ożywienie rynku biotechnologicznego zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i innych krajach. Mając niewielki wpływ na kwestie zewnętrzne, w 2023 roku na pewno skupimy się na tym, nad czym mamy kontrolę, a mianowicie:

- Inteligentnym i zdecydowanym rozwoju RVU120 w różnych ośrodkach onkologicznych, w których w nadchodzących latach planujemy rozpocząć badania kliniczne z udziałem ok. 300 pacjentów;
- Wspieraniu Grupy Menarini w rozwoju SEL24;
- Dostarczeniu rezultatów naszemu strategicznemu partnerowi spółce BioNTech w ramach prowadzonej współpracy; równocześnie mamy nadzieję na dobre wyniki z partnerstw z Exelixis oraz Galapagos;
- Rozwoju programu PRMT5 poprzez wyłonienie najlepszego w swojej klasie kandydata klinicznego, co może wpłynąć na potencjalne zgłoszenie IND w 2024 r. oraz uzupełnienie portfolio projektów z obszaru syntetycznej letalności nowymi projektami na etapie H2L i L2C;
- Optymalnej i oszczędnej alokacji ponad 100 mln EUR środków finansowych, które mamy do wykorzystania na realizację naszych planów rozwoju. Dodatkowo na uzupełnieniu dostępnego budżetu nierozwładniającym finansowaniem z partnerstw i dotacji;

Mamy wiele możliwych ścieżek rozwoju, dzięki którym będziemy mogli zbudować spółkę o znaczącej wartości dla akcjonariuszy. Pomijając słabość rynków finansowych, wszystkie inne determinanty przyszłego sukcesu Ryvu wydają się nam sprzyjać.

Dobra współpraca z ośrodkami klinicznymi, gdzie prowadzimy badania nad naszymi terapiami, które wykazały już wstępne oznaki bezpieczeństwa i skuteczności, zespół zarządzający Ryvu i nasze zespoły naukowe wzmocnione w ciągu ostatnich dwóch lat nowymi talentami, najnowocześniejsza infrastruktura badawcza w Krakowie, zmiany w kulturze organizacji zapoczątkowane od momentu wydzielenia Selvity CRO, a także korzyści finansowe wynikające z lokalizacji siedziby Ryvu w Polsce, tworzą dogodne warunki dla dobrych wyników naszej Spółki w nadchodzących latach. A jeśli rynki kapitałowe będą w lepszej kondycji, powinno to również przełożyć się na nasz kurs akcji.

Chciałbym podziękować naszym pacjentom, osobom zaangażowanym w badania kliniczne, inwestorom, współpracownikom naukowym i wszystkim pracownikom za zaufanie i wsparcie dla Ryvu. Bez Waszego zaangażowania i ciężkiej pracy Ryvu nie byłoby w miejscu, w którym teraz się znajduje.

Z wyrazami szacunku
Paweł Przewięźlikowski

() wszystkie informacje dotyczące postępów Ryvu w rozwoju klinicznym i korporacyjnym, które mają wpływ na wartość kursu akcji, opierają się na ostatnich publicznie dostępnych danych prezentowanych na znaczących konferencjach naukowych i w raportach okresowych.*