

RAPORT H1 2023
RYVU THERAPEUTICS S.A.



SPIS TREŚCI

1. WYBRANE DANE FINANSOWE ORAZ KOMENTARZ ZARZĄDU DO WYNIKÓW	1
FINANSOWYCH.....	1
1.1. Wyniki osiągnięte w okresie sprawozdawczym	1
1.2. Komentarz Zarządu do wyników finansowych	3
1.3. Majątek Spółki oraz struktura aktywów i pasywów	6
1.4. Aktualna i przewidywana sytuacja finansowa oraz ocena zarządzania zasobami finansowymi	6
2. INFORMACJE O DZIAŁALNOŚCI EMITENTA	8
2.1. Działalność badawczo-rozwojowa	8
2.2. Zdarzenia istotnie wpływające na działalność Emitenta	15
2.3. Zdarzenia nietypowe występujące w okresie sprawozdawczym.....	21
3. ORGANY KORPORACYJNE EMITENTA	22
4. INFORMACJE O AKCJONARIUSZACH POSIADAJĄCYCH BEZPOŚREDNIO LUB POŚREDNIO CO NAJMNIEJ 5% OGÓLNEJ LICZBY GŁOSÓW NA WALNYM ZGROMADZENIU SPÓŁKI ORAZ O AKCJACH POSIADANYCH PRZEZ CZŁONKÓW ZARZĄDU ORAZ RADY NADZORCZEJ	23
5. OŚWIADCZENIE ZARZĄDU O PRZYJĘTYCH ZASADACH RACHUNKOWOŚCI.....	26
6. POZOSTAŁE INFORMACJE.....	27

1. WYBRANE DANE FINANSOWE ORAZ KOMENTARZ ZARZĄDU DO WYNIKÓW FINANSOWYCH

1.1. Wyniki osiągnięte w okresie sprawozdawczym

Skrócone śródroczne sprawozdanie finansowe Ryvu Therapeutics S.A. (dalej również: „Spółka”, „Emitent”, „Ryvu”) za okres od 1 stycznia 2023 r. do 30 czerwca 2023 r. zostało sporządzone zgodnie z wymogami Międzynarodowego Standardu Rachunkowości nr 34 „Śródroczna Sprawozdawczość Finansowa” zatwierdzonego przez UE („MSR 34”).

Wybrane dane sprawozdania z sytuacji finansowej przedstawiają się następująco:

Ryvu Therapeutics S.A. Pozycja	Dane w tys. PLN		Dane w tys. EUR	
	Na dzień 30.06.2023	Na dzień 31.12.2022	Na dzień 30.06.2023	Na dzień 31.12.2022
Aktywa razem	425 254	474 977	95 556	101 277
Należności krótkoterminowe	30 238	16 931	6 795	3 610
Środki pieniężne z emisji na rachunku domu maklerskiego	-	242 962	-	51 805
Środki pieniężne i inne aktywa pieniężne	93 765	101 917	21 069	21 731
Pozostałe trwałe i obrotowe aktywa finansowe	193 865	604	43 562	129
Zobowiązania i rezerwy na zobowiązania	121 973	131 586	27 449	28 057
Zobowiązania długoterminowe	63 533	86 772	14 276	18 502
Zobowiązania krótkoterminowe	58 440	44 814	13 132	9 555
Kapitał własny	303 281	343 390	68 148	73 219
Kapitał zakładowy	9 248	7 342	2 078	1 565

Wybrane dane sprawozdania z całkowitych dochodów przedstawiają się następująco:

Ryvu Therapeutics S.A.	Dane w tys. PLN				Dane w tys. EUR			
	Za okres od 01.01.2023 do 30.06.2023	Za okres od 01.01.2022 do 30.06.2022	Za okres od 01.04.2023 do 30.06.2023	Za okres od 01.04.2022 do 30.06.2022	Za okres od 01.01.2023 do 30.06.2023	Za okres od 01.01.2022 do 30.06.2022	Za okres od 01.04.2023 do 30.06.2023	Za okres od 01.04.2022 do 30.06.2022
Przychody netto ze sprzedaży	12 257	63	7 245	31	2 657	14	1 601	7
Przychody z tytułu dotacji	9 730	14 027	4 275	7 273	2 109	3 021	945	1 568
Przychody z tytułu sprzedaży projektów R&D	11 363	0	3 514	0	2 463	0	776	0
Pozostałe przychody operacyjne	458	570	220	374	99	123	49	81
Suma przychodów z działalności operacyjnej	33 808	14 659	15 254	7 677	7 329	3 157	3 371	1 655
Koszty operacyjne	-83 553	-79 516	-46 896	-45 778	-18 112	-17 127	-10 362	-9 870
Koszty operacyjne (bez programu motywacyjnego oraz wyceny udziałów w NodThera)	-75 533	-55 587	-42 650	-30 000	-16 374	-11 973	-9 424	-6 468
Amortyzacja	-5 569	-6 700	-2 787	-3 325	-1 207	-1 443	-616	-717
Wycena programu motywacyjnego	-5 995	-16 270	-3 004	-8 121	-1 300	-3 504	-664	-1 751
Strata z działalności operacyjnej/EBIT	-49 745	-64 857	-31 642	-38 101	-10 784	-13 970	-6 992	-8 215
Strata z działalności operacyjnej/EBIT (bez programu motywacyjnego oraz wyceny udziałów w NodThera)	-41 725	-40 928	-27 396	-22 323	-9 045	-8 816	-6 054	-4 813
Strata brutto	-46 104	-64 921	-28 507	-38 338	-9 994	-13 984	-6 299	-8 266
Strata netto	-46 104	-63 456	-28 507	-36 920	-9 994	-13 668	-6 299	-7 960
Strata netto (bez programu motywacyjnego)	-40 109	-47 186	-25 503	-28 799	-8 695	-10 164	-5 635	-6 209
EBITDA	-44 176	-58 157	-28 855	-34 776	-9 576	-12 527	-6 376	-7 498
EBITDA (bez programu motywacyjnego oraz wyceny udziałów w NodThera)	-36 156	-34 228	-24 609	-18 998	-7 838	-7 372	-5 438	-4 096
Przepływy pieniężne netto z działalności operacyjnej	-57 584	-39 183	-24 316	-17 376	-12 483	-8 440	-5 3733	-3 746
Przepływy pieniężne netto z działalności inwestycyjnej	-192 198	1 668	-180 840	-2 475	-41 664	359	-39 959	-534
Przepływy pieniężne netto z działalności finansowej	241 559	-1 286	10	-518	52 364	-277	2	-112
Przepływy pieniężne netto, razem	-8 222	-38 801	-205 145	-20 369	-1 782	-8 357	-45 330	-4 392
Liczba akcji (średnia ważona)	22 672 637	18 355 474	23 120 148	18 355 474	22 672 637	18 355 474	22 672 637	18 355 474
Zysk (strata) na jedną akcję zwykłą (w PLN)	-2,03	-3,46	-1,23	-2,01	-0,44	-0,74	-0,27	-0,43
Rozwodniony zysk na jedną akcję zwykłą (w PLN)	-2,03	-3,46	-1,23	-2,01	-0,44	-0,74	-0,27	-0,43
Wartość księgową na jedną akcję (w PLN)	13,38	6,66	13,12	6,66	3,01	1,42	2,95	1,42
Rozwodniona wartość księgową na jedną akcję (w PLN)	13,38	6,66	13,12	6,66	3,01	1,42	2,95	1,42
Zadeklarowana lub wypłacona dywidenda na jedną akcję (w PLN)	-	-	-	-	-	-	-	-

Wybrane dane finansowe prezentowane przeliczono na walutę euro w następujący sposób:

Pozycje dotyczące rachunku zysków i strat, zestawienia zmian w kapitale własnym oraz rachunku przepływów pieniężnych przeliczono według kursu stanowiącego średnią arytmetyczną średnich kursów ogłoszonych przez NBP obowiązujących na ostatni dzień każdego zakończonego miesiąca roku obrotowego:

- za okres 01.01.2023 – 30.06.2023 r.: 4,6130 PLN,
- za okres 01.01.2022 – 30.06.2022 r.: 4,6427 PLN.

1. Pozycje bilansowe przeliczono według średniego kursu ogłoszonego przez NBP obowiązującego na dzień bilansowy:

- 30 czerwca 2023 r.: 4,4503 PLN,
- 31 grudnia 2022 r.: 4,6899 PLN.

1.2. Komentarz Zarządu do wyników finansowych

W pierwszej połowie 2023 r. Ryvu Therapeutics S.A. osiągnęła przychody z działalności operacyjnej w wysokości 33 808 tys. zł, co oznacza wzrost w stosunku do analogicznego okresu roku ubiegłego, kiedy to przychody wyniosły 14 659 tys. zł. Wzrost ten wynika ze wzrostu przychodów z tytułu sprzedaży projektów R&D (wzrost o 11 363 tys. zł) oraz ze wzrostu przychodów ze sprzedaży (wzrost o 12 194 tys. zł), częściowo skompensowanego spadkiem przychodów z dotacji (spadek o 4 297 tys. zł) w stosunku do analogicznego okresu roku ubiegłego.

Przychody z tytułu sprzedaży projektów R&D w pierwszym półroczu 2023 r. są rezultatem następujących transakcji:

- Osiągnięcie kamienia milowego w kwocie 1 mln USD z zawartej wyłącznej umowy licencyjnej ze spółką Exelixis Inc. W ramach współpracy dojdzie do połączenia opatentowanych przez Ryvu małowcząsteczkowych agonistów STING i know-how Spółki z zakresu biologii STING z wiedzą ekspercką i zasobami Exelixis w zakresie inżynierii przeciwciał, technologii koniugatów lek- przeciwciało (ang. Antibody-drug conjugate, ADC) oraz doświadczenia w opracowywaniu terapii onkologicznych i ich komercjalizacji.
- Ujęcie kwoty z wpłaty tzw. „upfront payment” w wysokości 7 028 tys. zł z wyłącznej umowy licencyjnej oraz umowy o współpracy badawczej ze spółką BioNTech SE. Zgodnie z polityką rachunkowości Ryvu oraz MSSF 15, w 2022 roku rozpoznało tylko część przychodów. Pozostała część jest ujmowana równomiernie w każdym okresie przez kolejne 5 lat.

Przychody ze sprzedaży są rezultatem podpisanej umowy o współpracy badawczej z BioNTech. Na mocy tej umowy Ryvu zobowiązała się do zapewnienia, za wynagrodzeniem, uzgodnionej z BioNTech ilości FTE a BioNTech sfinansuje wszystkie koszty badawczo-rozwojowe w ramach współpracy.

Ryvu Therapeutics S.A. wygenerowała w pierwszych sześciu miesiącach 2023 r. stratę na poziomie całej działalności, jak również na poziomie operacyjnym. Powyższe jest efektem koncentracji Spółki na wzroście wartości prowadzonych projektów planując komercjalizację na późniejszych etapach rozwoju.

Strata netto Spółki za pierwsze dwa kwartały 2023 r. wyniosła 46 104 tys. zł w porównaniu do straty netto wykazanej w porównywalnym okresie 2022 r. w kwocie 63 456 tys. zł. Mniejsza strata w 2023 r. związana jest z wyżej opisanymi transakcjami, niższym niepieniężnym kosztem wyceny programu motywacyjnego w kwocie 5 995 tys. zł (opisanym poniżej), a także mniejszym negatywnym wpływem wyceny udziałów w NodThera w kwocie 2 025 tys. zł (opisanym poniżej), częściowo skompensowanymi wyższymi wydatkami poniesionymi na projekty badawcze i kliniczne.

Wycena udziałów w NodThera Inc.

Na dzień 30 czerwca 2023 r. w NodThera Inc. istniały następujące rodzaje akcji: akcje zwyczajne (ordinary stock) oraz akcje uprzywilejowane (Junior Preferred Stock, Series A1 i A2 Preferred Stock, Series B Preferred Stock oraz Series C Preferred Stock). Ryvu jest posiadaczem akcji uprzywilejowanych, tj. Junior Preferred Stock.

Z akcjami uprzywilejowanymi Serii A, B i C powiązane jest prawo do wypłaty dywidendy w formie gotówki lub emisji akcji tej samej klasy oraz prawo do nierozwodnienia. Wypłata dywidendy może nastąpić jedynie w określonych w umowie inwestycyjnej przypadkach, w szczególności w przypadku sprzedaży spółki lub dopuszczenia jej akcji do obrotu na giełdzie. Z akcjami posiadanymi przez Ryvu, tj. Junior Preferred Stock, nie jest powiązane wskazane wyżej prawo do wypłaty dywidendy oraz prawo do nierozwodnienia.

Akcje serii C zostały wyemitowane przez NodThera Inc. w dniu 20 września 2022 r. Emisją objęte było 8.698.375 akcji po cenie 2,8741 USD za akcję, wobec czego w wyniku emisji do NodThera wpłynęło finansowanie w łącznej kwocie 25.000.002,47 USD. Emisja skierowana była jedynie do dotychczasowych inwestorów. Ryvu nie brało udziału w emisji.

Dzięki otrzymaniu środków pozyskanych z emisji akcji serii C, wedle pozyskanych informacji od spółki NodThera Inc., NodThera posiada niezbędne zasoby finansowe do pełnej realizacji obecnie prowadzonych projektów. Ponadto, wpływy te zapewnią wystarczającą ilość gotówki, aby spółka mogła sprawnie funkcjonować do końca 2023 roku oraz aby mogła bezpiecznie próbować pozyskiwać, w 2024 roku oraz kolejnych latach, dalszy kapitał na rozwój.

Zarząd Ryvu zdecydował o uwzględnieniu w wycenie udziałów należących do Ryvu w NodThera 18,12% dyskonta (uwzględniającego brak prawa do dywidendy oraz uwzględniające prawo do nierozwodnienia) względem ceny, po której były one obejmowane w ramach ostatniego podwyższenia kapitału zakładowego, tj. poprzez emisję akcji serii C na dzień 20 września 2022 r., i powyższe podejście zostało zastosowane na dzień 30 czerwca 2023 r.

W związku z powyższym jako podstawę do wyceny przyjęto cenę akcji na poziomie 2,3534 USD/akcję (cena akcji z ostatniej emisji przeprowadzonej 20 września 2022 r.) uwzględniającą dyskonto odpowiadającego klasie akcji posiadanych przez Emitenta). Na dzień 30 czerwca 2023 roku Ryvu posiadało 3,19% udziałów w NodThera na zasadzie w pełni rozwodnionej, a łączna wycena akcji Emitenta w NodThera Inc. wynosiła 18 450 600 zł (po kursie średnim NBP 4,1066 PLN/USD).

Wycena udziałów w NodThera Inc. wg. wartości godziwej:

cena emisji nowego udziału (w USD)	2,3534
średni kurs NBP z dnia 30 czerwca 2023 r.	4,1066
cena emisji nowego udziału (w PLN)	9,66
liczba udziałów Spółki w Nodthera Inc.	1 910 000
wartość udziałów w bilansie na 30 czerwca 2023 r.	18 450 600
wartość udziałów w bilansie na 31 grudnia 2022 r.	20 475 200
zmiana na wycenie - wpływ brutto na wycenę udziałów	- 2 024 600

Pracowniczy program motywacyjny

W dniu 17 maja 2021 roku Walne Zgromadzenie uchwaliło przyjęcie nierozwadniającego Programu Motywacyjnego na lata 2021-2024 dla pracowników w postaci prawa do nabycia akcji Spółki. Przedmiotem programu jest łącznie 1.247.720 akcji Spółki nieodpłatnie przekazanych przez pana Pawła Przewięźlikowskiego w formie darowizny - założyciela, Prezesa i głównego akcjonariusza Spółki, stanowiących łącznie 25% akcji Spółki znajdujących się w jego posiadaniu. Program zapewnia pracownikom prawo do nabycia akcji po preferencyjnej cenie 0,19 zł za akcję, która uwzględnia koszty administracyjne Spółki poniesione w celu przeprowadzenia Programu Motywacyjnego. Wartość godziwa przyznanych opcji ustalana jest na dzień przyznania i ujmowana przez okres nabywania uprawnień w kosztach wynagrodzeń w korespondencji ze zwiększeniem kapitału własnego w czasie nabywania uprawnień przez pracowników w trakcie trwania programu. W okresie kończącym się 30 czerwca 2023 Spółka rozpoznała niegotówkowe koszty wyceny programu motywacyjnego w kwocie 5 995 tys. zł. – więcej szczegółów zostało opisanych w śródrocznym sprawozdaniu finansowym w nocy 20.

Emisja Akcji Serii „J”

W IV kwartale 2022 r. Spółka przeprowadziła z sukcesem emisję Akcji Serii „J”, w wyniku której pozyskała ponad 242,5 mln zł. netto. Na dzień 31 grudnia 2022 r. powyższe środki zostały rozpoznane jako „środki pieniężne z emisji na rachunku domu maklerskiego”. Rywu było uprawnione do otrzymania środków z emisji, dopiero po rejestracji podwyższenia kapitału, które miało miejsce w styczniu 2023 r.

Umowa dofinansowania z Agencją Badań Medycznych

31 lipca 2023 roku została zawarta umowa dofinansowania z Agencją Badań Medycznych („ABM”) na projekt Spółki pod nazwą „Przeprowadzenie wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego fazy II ("RIVER-81") oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność RVU120 w skojarzeniu z wenetoklaksem u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia wenetoklaksem i środkiem hypometylującym". Zgodnie z Umową, łączna kwota dofinansowania Projektu w formie dotacji może wynieść do ok. 62,27 mln zł, co stanowi ok. 47% kosztów kwalifikowanych Projektu. Okres realizacji Projektu wynosi do 48 miesięcy, przy czym Umowa przewiduje możliwość wprowadzania zmian do harmonogramu. Dofinansowanie wypłacane będzie w transzach, zgodnie z harmonogramem określonym w Umowie.

Zakończenie projektu grantowego

W dniu 1 sierpnia 2023 r., zgodnie z umową o dofinansowanie, projekt grantowy POIR.01.01.01-00-0404/17 pt.: „Nowa generacja immunoterapii nowotworów oparta o aktywację odpowiedzi

immunologicznej pacjentów” został uznany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju za zakończony. Ryvu Therapeutics SA otrzymało dofinansowanie proporcjonalnie do zakresu zrealizowanych prac, na podstawie zatwierdzonych przez Centrum kosztów kwalifikowalnych projektu. Projekt był współfinansowany w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój, lata 2014-2020.

1.3. Majątek Spółki oraz struktura aktywów i pasywów

Wartość majątku Spółki na dzień 30 czerwca 2023 r. wyniosła 425 254 tys. zł i zmniejszyła się o 49 723 tys. zł w stosunku do stanu na koniec 2022 r. (474 977 tys. zł), głównie z powodu wydatków ponoszonych na projekty badawcze. Na koniec czerwca 2023 r. najistotniejsze pozycje majątku to środki pieniężne wynoszące 93 765 tys. zł (na koniec 2022 r. wynoszące 101 917 tys. zł) oraz pozostałe długo i krótko terminowe aktywa finansowe wynoszące 193 865 tys. zł (na koniec 2022 r. wynoszące 604 tys. zł). Pozostałe aktywa finansowe to głównie lokaty bankowe oraz obligacje. Wzrost stanu środków pieniężnych wynika ze wspomnianego powyżej transferu środków pieniężnych z rachunku domu maklerskiego na rachunek Ryvu w związku z przeprowadzoną z sukcesem emisją Akcji Serii „J”. Aktywa trwałe stanowiły w większości Centrum Badawczo-Rozwojowe Innowacyjnych Leków („CBR”) i wyposażenie laboratoriów oraz wycena udziałów w spółce Nodthera w kwocie 18 451 tys. zł.

W pasywach największą wartość stanowi kapitał własny, który na dzień 30 czerwca 2023 r. wynosił 303 281 tys. zł i zmniejszył się w porównaniu do 31 grudnia 2022 r. o 40 109 tys. zł. Spadek kapitału własnego wynika głównie z wygenerowanej w okresie sprawozdawczym straty netto. Innym istotnym źródłem finansowania są zobowiązania długoterminowe, które na koniec czerwca 2023 r. wyniosły 63 533 tys. zł., które dotyczyły głównie przychodów przyszłych okresów związanych w większości z rozpoznaniem w czasie przychodów z BioNTech oraz dotacją infrastrukturalną na CBR.

Struktura majątku świadczy o płynności Spółki, co potwierdzają poniższe wskaźniki:

	30.06.2023	31.12.2022
Wskaźnik płynności		
aktywa obrotowe/zobowiązania krótkoterminowe w tym krótkoterminowe rezerwy i rozliczenia międzyokresowe bierne (bez rozliczeń międzyokresowych przychodów)	4,34	8,82
Wskaźnik podwyższonej płynności		
(aktywa obrotowe- zapasy)/ zobowiązania krótkoterminowe w tym krótkoterminowe rezerwy i rozliczenia międzyokresowe bierne (bez rozliczeń międzyokresowych przychodów)	4,30	8,77

Nadwyżki środków pieniężnych niewykorzystywane w działalności operacyjnej inwestowane są w bezpieczne instrumenty finansowe, tj. lokaty bankowe oraz obligacje.

1.4. Aktualna i przewidywana sytuacja finansowa oraz ocena zarządzania zasobami finansowymi

Sytuacja finansowa Spółki na moment sporządzenia raportu jest bardzo dobra biorąc pod uwagę obecny poziom gotówki, oczekiwane finansowanie z Europejskiego Banku Inwestycyjnego („EBI”). Na

dzień 30 czerwca 2023 r. wartość środków pieniężnych Spółki wynosiła 287 083 tys. zł, w tym: 274 805 tys. zł środków pieniężnych w bankach i w lokatach bankowych oraz 12 279 tys. zł w obligacjach, zaś na dzień 7 września 2023 r. wartość środków pieniężnych Spółki wynosiła 281 042 tys. zł, w tym: 268 763 tys. zł środków pieniężnych w bankach i w lokatach bankowych oraz 12 279 tys. zł w obligacjach. Spadek wynika z wydatków na projekty R&D.

Spółka na bieżąco realizuje swoje zobowiązania i utrzymuje bezpieczny poziom środków pieniężnych pozwalający na zachowanie płynności. Wpływ środków z poprzednich emisji, środki uzyskiwane z dotacji z funduszy UE wspierające projekty B+R oraz gotówka generowana z komercjalizacji swoich projektów pozwalają na zrealizowanie planowanych inwestycji, w szczególności realizację już prowadzonych projektów innowacyjnych oraz rozbudowę niezbędnej infrastruktury laboratoryjnej. Przyszłe przychody Emitenta są silnie uzależnione od komercjalizacji projektów badawczych.

2. INFORMACJE O DZIAŁALNOŚCI EMITENTA

2.1. Działalność badawczo-rozwojowa

Ryvu Therapeutics rozwija własne projekty w obszarze małych cząsteczek o potencjale terapeutycznym w onkologii.

Portfolio projektów Ryvu zawiera nowe, zróżnicowane cele onkologiczne w obszarze inhibitorów kinaz, syntetycznej letalności oraz immuno-onkologii.

PROJEKTY KLINICZNE

NAZWA PROGRAMU/CEL TERAPEUTYCZNY	WSKAZANIE TERAPEUTYCZNE	FAZA ODKRYCIA	FAZA PRZEDKLINICZNA	FAZA I	FAZA II	PARTNER	PRZEWIDYWANE KAMIEŃ MIŁOWE
RVU120 CDK8/19	AML/MDS					LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY	Zakończenie fazy I i rozpoczęcie fazy II w H2 2023
	GUZY LITE						Dane na ESMO 2023; rozpoczęcie fazy II w H2 2023
SEL24 (MEN1703) PIM/FLT3	AML					MENARINI	

PROJEKTY W FAZIE ODKRYCIA I PRZEDKLINICZNE

NAZWA PROGRAMU/CEL TERAPEUTYCZNY	WSKAZANIE TERAPEUTYCZNE	FAZA ODKRYCIA	FAZA PRZEDKLINICZNA	FAZA I	FAZA II	PARTNER	PRZEWIDYWANE KAMIEŃ MIŁOWE
SYNTETYCZNA LETALNOŚĆ							
PRMT5	GUZY LITE						Kandydat przedkliniczny w 2023
WRN	GUZY LITE						In vivo POC w 2023
Novel Targets	ONKOLOGIA						
IMMUNOONKOLOGIA							
STING Standalone	ONKOLOGIA					BIONTECH	
STING ADC	ONKOLOGIA					EXELIXIS	
HPK1	GUZY LITE						
WSPÓŁPRACA W OBSZARZE IMMUNOMODULACJI (WIELE CELÓW)						BIONTECH	
WSPÓŁPRACA BADAWCZA						MERCK	

Źródło: opracowanie własne

RVU120 (SEL120)

RVU120 (znany również jako SEL120) jest selektywnym, pierwszym w swojej klasie inhibitorem CDK8/CDK19, który wykazał skuteczność w wielu modelach guzów litych oraz hematologicznych nowotworach złośliwych in vitro oraz in vivo. CDK8 i paralog - CDK19 są kinazami wchodzącymi w skład kompleksu mediatora, zaangażowanymi zarówno w aktywację, jak i represję transkrypcji, odgrywającymi kluczową rolę w utrzymaniu żywotności komórek nowotworowych i ich niezróżnicowanego stanu w różnych typach nowotworów (Dannappel et al. 2019; Rzymiski et al. 2015; Philip et al. 2018). Kompleks CDK8/19-mediator integruje podstawową maszynę transkrypcyjną z aktywnością onkogennych czynników transkrypcyjnych i epigenetycznych. Hamowanie CDK8 może tłumić kluczowe onkogenne programy transkrypcyjne i indukować geny zaangażowania linii w AML. CDK8 i CDK19 są również przedklinicznie zweryfikowanymi nowymi celami w leczeniu raka piersi i prostaty. Celowanie w CDK8 i CDK19 przy użyciu RVU120 może być skutecznym sposobem leczenia zarówno nowotworów hematologicznych, jak i guzów litych z rozregulowaną transkrypcją.

RVU120 został wewnętrznie odkryty przez Ryvu i otrzymał wsparcie z programu Leukemia & Lymphoma Society Therapy Acceleration Program® (TAP), strategicznej inicjatywy mającej na celu bezpośrednie partnerstwo z innowacyjnymi firmami biotechnologicznymi i wiodącymi instytucjami badawczymi w celu przyspieszenia rozwoju obiecujących nowych terapii nowotworów krwi.

25 marca 2020 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) przyznała RVU120 oznaczenie leku sierocego (ODD) do leczenia pacjentów z AML.

Obecnie Ryvu prowadzi dwa badania kliniczne z zastosowaniem RVU120: (i) badanie fazy Ib u pacjentów z AML/HR-MDS (NCT04021368) oraz (ii) badanie fazy I/II u pacjentów z nawracającymi/nawracającymi przerzutami lub zaawansowanymi guzami litymi (NCT05052255). Ponadto prowadzone są liczne badania translacyjne, których celem jest dalsze potwierdzenie mechanizmu działania RVU120, określenie docelowej populacji pacjentów i potencjalnych partnerów do połączenia (ang. combinational partner), a także walidacja RVU120 w innych wskazaniach hematologicznych i guzach litych.

Podstawowym celem pierwszego u ludzi (FIH) badania RVU120 fazy I w nawrotowej lub odpornej na leczenie AML lub MDS wysokiego ryzyka (CLI120-001 [RIVER-51], NCT04021368), jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji RVU120, a także ustalenie dawki zalecanej do fazy II (RP2D). Drugorzędowe punkty końcowe obejmują pomiary właściwości farmakokinetycznych (PK) oraz ocenę oznak aktywności klinicznej. Odpowiedź na RVU120 będzie oceniana na podstawie indywidualnych kryteriów odpowiedzi dla każdej choroby wstępnie zdefiniowanej w protokole badania. Ponadto, celem eksploracyjnym badania jest ocena istotnej odpowiedzi farmakodynamicznej (PD) poprzez badanie biomarkerów w próbkach pacjentów, takich jak fosforylacja STAT5, oraz identyfikacja markerów molekularnych, które mogą wskazywać na lepszą odpowiedź na leczenie RVU120.

Pierwszemu pacjentowi w badaniu klinicznym RIVER-51 dawkę podano we wrześniu 2019 r. Badanie jest obecnie prowadzone w ośmiu ośrodkach w USA oraz w Polsce. Najnowsze wyniki zostały zaprezentowane na Kongresie Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego we Frankfurcie w czerwcu 2023 roku. W punkcie odcięcia danych (25 maja 2023 r.), 29 pacjentów otrzymywało dawkę do 135 mg. Profil bezpieczeństwa RVU120 jest nadal korzystny. Nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę, a także nie przerwano podawania RVU120 pacjentom z powodu działań niepożądanych. Klinicznie istotne oznaki skuteczności zaobserwowano u 11 z 24 ocenianych pacjentów uzyskując: całkowitą remisję, redukcję liczby komórek blastycznych lub dowody na poprawę hematologiczną.

Kolejnym trwającym badaniem RVU120 (RVU120-SOL-021 [AMNYS-51], NCT05052255) jest badanie kliniczne fazy I/II mające na celu zbadanie bezpieczeństwa i skuteczności RVU120 u pacjentów z nawrotowymi/opornymi na leczenie przerzutowymi lub zaawansowanymi guzami litymi. Badanie jest zaprojektowane w dwóch częściach. Część pierwsza badania (faza I) polega na eskalacji dawki zgodnie ze standardowym schematem 3+3 i ma na celu włączanie do badania dorosłych pacjentów z nowotworami litymi, u których nie były skuteczne dostępne, standardowe terapie. Podstawowym celem fazy I jest określenie bezpieczeństwa, tolerancji i zalecanej dawki do fazy II (RP2D). Cele drugorzędowe obejmują określenie farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD) i wstępnej aktywności przeciwnowotworowej RVU120 jako monoterapii. Część druga badania (faza II) ma na celu poszerzenie oceny zarówno bezpieczeństwa, jak i skuteczności. Faza II badania obejmie pacjentów ze specyficznymi, nawrotowymi/opornymi na leczenie typami nowotworów albo jako pojedynczy lek, albo w połączeniu ze standardowymi lekami przeciwnowotworowymi. Obecnie trwają dodatkowe

badania translacyjne i dotyczące biomarkerów w celu potwierdzenia, które docelowe populacje pacjentów zostaną wybrane.

Badanie obecnie rekrutuje pacjentów w pięciu ośrodkach badawczych w Polsce oraz w Hiszpanii. Wstępne dane dotyczące fazy eskalacji dawki zaprezentowane zostały jako poster podczas 34 Sympozjum EORTC-NCI-AARC w październiku 2022 roku. Po odcięciu danych uzyskano zahamowanie biomarkerów na poziomie >70% u pacjenta dawkowanego w kohorcie 135 mg. Na bazie założeń przedklinicznych, próg ten jest wystarczający do uzyskania wysokiej skuteczności w wybranych grupach pacjentów. Na dzień 3 marca 2023 roku trwała rekrutacja w dawce 375 mg EOD (ang. Each Other Day, co drugi dzień).

Zaktualizowany przegląd danych zostanie przedstawiony na zbliżającym się kongresie ESMO w Madrycie w październiku 2023 r.

Ostatnie osiągnięcia w rozwoju klinicznym RVU120:

- **Prezentacja posterowa podczas 34. konferencji AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium w październiku 2022 r.** Przedstawiono wstępne dane z fazy eskalacji dawki AMNYS-51 u pacjentów z nawrotowymi/opornymi na leczenie przerzutowymi lub zaawansowanymi guzami litymi. Do daty granicznej 17 pacjentów było leczonych RVU120 w dawkach od 75 mg do 175 mg. Profil zdarzeń niepożądanych był korzystny, z łagodnymi lub umiarkowanymi zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi jako najczęstszymi. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events, SAE), toksyczności ograniczające dawkę (ang. dose-limiting toxicities, DLT) i żadne zdarzenie niepożądane nie prowadziło do przerwania leczenia. Obserwowano zależny od dawki wzrost ekspozycji na RVU120 z oczekiwaną zmiennością. Hamowanie pSTAT5 jako marker zaangażowania celu korelowało z ekspozycją. Zaobserwowano ponad 60% inhibicję przy dawce 135 mg. Stabilizację choroby uzyskano u 4 z 11 możliwych do oceny pacjentów, z czego u 3 trwała ona dłużej niż 4 miesiące.
- **Prezentacja posterowa podczas European Hematology Association Congress w czerwcu 2023 r.** obejmowała łącznie 29 leczonych pacjentów. Jedenastu z 24 ocenianych pacjentów osiągnęło korzyści kliniczne, na co wskazuje jedna całkowita remisja i kilku pacjentów z istotnym zmniejszeniem liczby blastów. W szczególności dane wykazały, że RVU120 indukuje erytropoezę, co sugeruje możliwość leczenia pacjentów z niedokrwistością. Zaobserwowano zależny od dawki wzrost zaangażowania celu mierzony hamowaniem fosforylacji STAT5. Profil bezpieczeństwa RVU120 pozostaje korzystny.

W opinii Zarządu Spółki, dane te uzasadniają kontynuację eskalacji dawki i zbieranie dodatkowych danych klinicznych.

Dalsze badania translacyjne wykazały, że pochodzące od pacjentów komórki AML z mutacjami DNMT3A i NPM1 są bardziej wrażliwe na leczenie RVU120 zarówno in vitro, jak i in vivo. Obserwacja ta jest zgodna z odpowiedzią kliniczną na RVU120 w badaniu CL120-001 (RIVER-51) u dwóch pacjentów, u których występowały mutacje DNMT3A i NPM1. Skuteczność przeciwnowotworowa RVU120 była związana z przeprogramowaniem transkryptomycznym i przywiązaniem do linii. Na kongresie European Hematology Association zaprezentowano nowe dane translacyjne wykazujące aktywność RVU120 w modelach mielofibrozy. Dane te uzasadniają rozwój kliniczny RVU120 u pacjentów z chorobą oporną na inhibitory JAK.

SEL24 (MEN1703)

SEL24 (znany również pod nazwą MEN1703) jest selektywnym, dualnym inhibitorem kinaz PIM i FLT3 – dwóch enzymów odgrywających istotną rolę w transformacji nowotworowej komórek hematopoetycznych. SEL24 (MEN1703) jest nowatorskim, małowymagającym związkem odkrytym przez Emitenta, który rozwijany jest we współpracy z Menarini Group jako potencjalny lek we wskazaniach onkologicznych, w tym w ostrej białaczce szpikowej (AML). Umowa licencyjna z Menarini Group została zawarta w marcu 2017 r. Szczegóły prowadzonego badania klinicznego DIAMOND-01 można znaleźć na stronie www.ClinicalTrials.gov pod nr: NCT03008187 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03008187>). Ryvu brało również udział w badaniach translacyjnych w ramach projektu.

W czerwcu 2021 r. zaprezentowane zostały dodatkowe dane dotyczące etapu ekspansji kohorty w badaniu SEL24, podczas wirtualnych kongresów Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) i Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA). Zaprezentowane dane potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa leku w dawce rekomendowanej (RD) i wykazały wstępną efektywność jako monoterapii w nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczce szpikowej (AML), szczególnie u pacjentów z mutacjami IDH1/2, zarówno leczonych, jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami IDH.

We wspomnianych wyżej prezentacjach przedstawiono cztery obiektywne odpowiedzi na etapie eskalacji dawki (n=25) oraz na etapie ekspansji kohorty (n=23) u pacjentów z ostrą białaczką szpikową, w tym 3 z tych 4 pacjentów posiadających mutację IDH. Warto zauważyć, że 3 z 5 pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową z mutacjami IDH leczonych dawkami na poziomie 75-125 mg osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR) lub odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi). Co istotne odpowiedź osiągnięto u pacjenta, u którego uprzednio doszło do nawrotu choroby po podaniu leku enasidenib, będącego inhibitorem IDH. Ponadto pacjent z mutacją IDH1 uzyskał odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) oraz przeszedł allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT).

Badanie kliniczne skupiające się na subpopulacji pacjentów z mutacjami IDH1/2 rozpoczęło się w lipcu 2021 r.

Dodatkowo, 4 listopada 2021 r. Menarini ogłosiło, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nadał SEL24/MEN1703 status leku sierociego (ang.: Orphan Drug Designation, ODD) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML).

W czerwcu 2022 r. podczas konferencji ASCO Annual Meeting oraz na EHA Hybrid Congress 2022 Menarini zaprezentowało poster "Phase 1/2 study of SEL24/MEN1703, a first-in-class dual PIM/FLT3 kinase inhibitor, in patients with IDH1/2-mutated acute myeloid leukemia: The DIAMOND-01 trial".

Na dzień 21 kwietnia 2022 r., do kohorty IDHm włączono 25 pacjentów. U 14 pacjentów stwierdzono mutacje IDH2, u 1 - IDH1/2, a u 9 - IDH1. U 4 pacjentów wykryto towarzyszące mutacje w FLT3-ITD. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2 cykle. W sumie 15 pacjentów ukończyło ≥ 1 cykl leczenia i zostało włączonych do oceny skuteczności. Wskaźnik ORR (ang. Overall Response Rate – całościowy wskaźnik odpowiedzi) wyniósł 13%. U jednego pacjenta z mutacjami IDH2 i NPM1 zaobserwowano częściową remisję w 4. cyklu leczenia, a następnie remisję całkowitą (CR) w cyklu 13. Kolejny pacjent z mutacją IDH1, w 3. cyklu leczenia osiągnął CRh (ang. Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery - całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną) i został poddany

przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych. Wstępne wyniki uzyskane w kohorcie IDHm potwierdzają, że SEL24/MEN1703 charakteryzuje się bezpiecznym profilem i wykazuje aktywność w stosowaniu jako monoterapia u pacjentów z R/R IDHm AML.

Podczas ASH 2022 Annual Meeting & Exposition w grudniu 2022 r., Grupa Menarini oraz współpracujące z nią grupy akademickie zaprezentowały cztery postery z danymi przedklinicznymi dla SEL24 (MEN1703). Terapia skojarzona SEL24 (MEN1703) z gilterytynibem, silnym i selektywnym doustnym inhibitorem FLT3, wywołuje całkowitą regresję guza in vivo, demonstrując wysoki potencjał kliniczny jednoczesnego hamowania kinaz FLT3 i PIM w AML. Mechanizm działania oraz efektywność SEL24 (MEN1703) została również zaprezentowana w przypadku modeli in vitro szpiczaka mnogiego (MM), klasycznych makrofagów związanych z chłoniakiem Hodgkina (cHL-TAM) i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), potwierdzając potencjał SEL24(MEN1703) w tych obszarach.

Ryvu otrzymuje od Menarini informacje o postępach badań podczas okresowych spotkań technicznych i wspólnych spotkań komitetu sterującego. Na podstawie informacji otrzymanych przez Ryvu w marcu 2023 roku, Menarini rozważa przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych w celu lepszego zbadania potencjału SEL24 (MEN1703) w różnych jednostkach chorobowych, jednakże na dzień sporządzenia raportu żadne dalsze plany rozwoju klinicznego nie zostały jeszcze formalnie zatwierdzone przez zarząd Menarini.

PROJEKTY PRZEDKLINICZNE ORAZ W FAZIE ODKRYCIA

Projekty z obszaru syntetycznej letalności

Spółka prowadzi obecnie kilka projektów badawczych na etapie odkryć w obszarze syntetycznej letalności (ang. synthetic lethality).

PRMT5

W najbardziej zaawansowanym projekcie z obszaru syntetycznej letalności realizowanym w Spółce prowadzone prace, mające na celu odkrywanie i rozwój inhibitorów PRMT5, skupiają się na nowotworach litych z delecją genu metabolicznego MTAP, która występuje w 10-15% wszystkich nowotworów ludzkich. Delecja MTAP skutkuje masywną akumulacją metyloadenozyny (MTA) w komórkach. MTA w wysokich stężeniach jest bardzo selektywnym inhibitorem metylotransferazy PRMT5, kompetywnym do substratu: S-adenozylometioniny (SAM). Akumulacja MTA w komórkach z delecją MTAP powoduje częściowe zahamowanie aktywności metylacyjnej PRMT5, co z kolei powoduje obniżenie poziomu symetrycznej dimetylacji argininy całego proteomu, a co za tym idzie zwiększoną wrażliwością komórek na modulację aktywności metylosomu. Strategia Spółki polega na rozwoju MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5, które selektywnie zahamują wzrost komórek nowotworowych z delecją MTAP.

Prace prowadzone w H1 2023 roku skupiały się na ekspansji głównej serii chemicznej, w kierunku serii wiodącej, a ich głównym celem było zweryfikowanie słuszności koncepcji in vivo (ang. proof-of-concept), co umożliwiłoby nominację kandydata przedklinicznego w 2023 roku. Prace eksperymentalne nad poprawą właściwości serii chemicznej pod względem siły działania, selektywności mierzonej przez hamowanie SDMA w komórkach z delecją MTAP w porównaniu z komórkami MTAP WT oraz w szczególności parametrów farmakokinetyki u gryzoni (konieczne do

charakterystyki farmakologicznej i toksykologicznej). Związki Ryvu, selektywnie hamują wzrost komórek nowotworowych z delecją MTAP w warunkach wydłużonej hodowli 3D, co silnie koreluje z zahamowaniem zależnej od PRMT5 symetrycznej dimetylacji argininy (SDMA) w tych komórkach. Dla wielu związków z serii chemicznej selektywność między efektami obserwowanymi w komórkach z delecją MTAP i WT jest przekroczona 100-krotnie zarówno dla SDMA, jak i zahamowania wzrostu. Związki z wiodącej serii chemicznej charakteryzują się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i nie wykazują ryzyka kardiotoksyczności.

Optymalizacja pozwoliła na wybór nowych, ulepszonych pochodnych do syntezy na większą skalę i badań PK/PD na myszach z wszczepionym nowotworem, które przeprowadzono w Q2 2023 roku. Wyniki eksperymentów wykazały bardzo dobre zaangażowanie celu molekularnego mierzone spadkiem SDMA w tkankach nowotworowych z delecją MTAP. Najlepsze związki zostały nominowane do badań skuteczności in vivo na modelach zwierzęcych, które zaplanowano na Q3 2023 roku.

Ponadto w H1 2023 roku nastąpił znaczny postęp w rozwoju ortogonalnej serii chemicznej w kierunku wyznaczenia związku narzędziowego do eksperymentu PK/PD na myszach z wszczepionym nowotworem. Dobry profil zaangażowania celu molekularnego dla wybranego związku doprowadził do nominowania związków z tej serii do dalszych badań w modelu zwierzęcym planowanych w H2 2023 roku.

Wyniki dotyczące rozwoju MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5 z podsumowaniem postępów optymalizacji i profilu wczesnego związku wiodącego wraz z wynikami in vivo w modelu mysim wykazującymi zahamowanie wzrostu guza i biomarkery farmakodynamiczne w guzach pozbawionych MTAP zostały zaprezentowane na corocznej konferencji AACR (Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem) w Orlando w Stanach Zjednoczonych w kwietniu 2023 roku. Kolejne wyniki zostaną zaprezentowane na spotkaniu naukowym w drugiej połowie 2023 roku.

WRN

Drugi najbardziej zaawansowany przedkliniczny projekt spółki Ryvu Therapeutics koncentruje się na opracowaniu inhibitorów enzymu WRN (Werner Syndrome Helicase). Doniesienia naukowe wskazują, że zahamowanie aktywności helikazowej WRN wywołuje zjawisko syntetycznej letalności w komórkach nowotworowych o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H). MSI-H jest spowodowana niedoborem mechanizmów naprawy błędnie sparowanych zasad (MMR), co prowadzi do akumulacji pęknięć podwójnej nici DNA (DSB), które z kolei wywołują apoptozę i zatrzymanie cyklu komórkowego. Dysfunkcja ta została zidentyfikowana w 10-30% przypadków nowotworów z MSI-H takich jak rak jelita grubego, żołądka, endometrium i jajnika. Dowiedziona selektywność leży u podstaw potencjału terapeutycznego inhibitorów WRN: są one skuteczne przeciwko komórkom MSI-H, ale pozostają nieszkodliwe dla linii komórkowych stabilnych mikrosatelitarnie (MSS). W bieżącym okresie sprawozdawczym prace chemii medycznej koncentrowały się na optymalizacji zależności struktura-aktywność (SAR) i struktura-farmakokinetyka (SPR), celem poprawy kluczowych własności opracowywanych ligandów WRN. Wynikiem racjonalnego procesu projektowania są pochodne o ulepszonej aktywności komórkowej w modelu responderowym MSI-H, który w wyniku hamowania WRN, wykazuje indukcję określonych biomarkerów. Ponadto opracowane w laboratoriach Ryvu związki wykazują korzystny profil AMDE in vitro, dlatego zaplanowano badania farmakokinetyki in vivo oraz PK/PD.

Nowe, nieujawnione cele

Oprócz dwóch ujawnionych projektów, Ryvu prowadzi obecnie wiele wewnętrznych inicjatyw skoncentrowanych na identyfikacji i walidacji nowych celów molekularnych w obszarze syntetycznej letalności, z potencjałem opracowania leku pierwszego w swojej klasie (ang. first-in-class). Obecnie trwają prace nad walidacją kilku celów terapeutycznych zidentyfikowanych do tej pory.

Odkrywanie celów

Ryvu kontynuuje także prace nad wdrożeniem własnej innowacyjnej platformy odkrywania celów biologicznych opartej o przesiewowe badania całego genomu w komórkach nowotworowych o zdefiniowanym genotypie. Metodyka ta umożliwia wykrycie nowych celów biologicznych spełniających definicję syntetycznej letalności oraz innych kandydatów do terapii celowanych (np. specyficzne dla danej choroby białka będące czynnikami onkogennymi). Terapie te będą celować w genetycznie stratyfikowane populacje pacjentów, u których genotyp guza istotnie zwiększa szanse odpowiedzi klinicznej. Platforma Ryvu umożliwia modelowanie wpływu mikrośrodowiska guza oraz zastosowanie komórek bezpośrednio wyizolowanych z guzów pacjentów (komórek pierwotnych) w przesiewowych badaniach wysokoprzepustowych. Platforma Spółki jest obecnie stosowana do alteracji genomicznych (mutacji lub delecji genów) o potencjalnie największej niezaspokojonej potrzebie medycznej.

Współpraca z BioNTech w ramach immunoterapii i STING

Koncern BioNTech i Ryvu w listopadzie 2022 roku podpisały umowę licencyjną na dalszy rozwój i komercjalizację samodzielnych agonistów STING oraz na współpracę obejmującą kilka programów badawczych, mających na celu odkrycie i rozwój małowymiarowych związków, mogących znaleźć zastosowanie w immunoterapii nowotworów. BioNTech otrzymał globalną, wyłączną umowę licencyjną na rozwój portfolio samodzielnych małowymiarowych agonistów STING odkrytych i rozwiniętych przez Ryvu. Wybrany kandydat rozpocznie dalszy rozwój przedkliniczny niezbędny do zebrania pakietu IND oraz rozpoczęcia pierwszych badań u ludzi (first-in-human). Postęp aktualnych prac projektowych pozostaje poufny.

W ramach nawiązanej współpracy BioNTech będzie również finansował wszystkie działania badawczo-rozwojowe, ukierunkowane na wyłączone cele wybrane przez BioNTechi, który ma możliwość uzyskania licencji na globalne prawa do rozwoju i komercjalizacji tych programów na etapie kandydata na rozwój. Postęp aktualnych prac projektowych pozostaje poufny.

Współpraca z Exelixis w ramach agonistów STING ADC

Opracowanie nowatorskich terapii celowanych, wykorzystujących rozwiniętą w Ryvu technologię agonistów STING stało się w lipcu 2022 przedmiotem umowy licencyjnej zawartej pomiędzy spółkami Exelixis i Ryvu. Podczas optymalizacji agonistów STING, Ryvu zidentyfikowało substancje aktywne wyposażone w szeroki zakres grup funkcyjnych, umożliwiających połączenie z reaktywnymi grupami chemicznymi, które umożliwiają dalszy rozwój agonistów jako koniugaty lek-przeciwcało (ang. antibody-drug conjugates, ADC). W otrzymanym układzie wybrane przeciwcało będzie pełniło funkcję nośnika aktywnego agonisty białka STING.

W styczniu 2023 osiągnięty został pierwszy kamień milowy, co w ramach współpracy z Exelixis dało Ryvu prawo do otrzymania płatności w wysokości 1 miliona USD. Dalszy postęp prac projektowych pozostaje poufny.

Współpraca z Galapagos

16 kwietnia 2020 roku Galapagos i Ryvu nawiązały współpracę skoncentrowaną na odkrywaniu i rozwoju nowatorskich leków małocząsteczkowych w stanach zapalnych. Przedmiotem Umowy było odkrywanie oraz rozwój innowacyjnych związków małocząsteczkowych o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym w chorobach zapalnych, w oparciu o nowy cel białkowy zidentyfikowany przez Spółkę oraz opracowaną platformę badawczą Ryvu. O zawarciu umowy Spółka informowała w raporcie bieżącym nr 7/2020 z dnia 16 kwietnia 2020 r. W dniu 14 grudnia 2021 roku spółki ogłosiły, że Galapagos skorzystał z wyłącznej opcji na program. Wspólna współpraca badawcza koncentruje się na odkrywaniu i rozwoju nowatorskich leków małocząsteczkowych w stanach zapalnych. W listopadzie 2022 r. spółka Galapagos ogłosiła strategię polegającą na skoncentrowaniu swoich inwestycji w badania i rozwój w obszarach immunologii i onkologii, a następnie, w wyniku tej strategicznej decyzji, 5 kwietnia 2023 r. Ryvu otrzymało powiadomienie o rozwiązaniu Umowy opcji, Licencji i Współpracy Badawczej („Umowa”). Po analizie pakietu danych otrzymanego od Galapagos, Zarząd Ryvu rozważy wykorzystanie możliwości własności intelektualnej w projektach Ryvu lub jego ponowną komercjalizację.

INNE PROJEKTY

Ryvu opracowało małe cząsteczki modulujące HPK1 (MAP4K1), kinazę serynowo-treoninową z rodziny STE20, znaną jako negatywny regulator odpowiedzi immunologicznej, w której pośredniczą limfocyty T, limfocyty B i komórki dendrytyczne. Zahamowanie enzymu HPK1 prowadzi do indukowanej przez TCR fosforylacji SLP-76, której konsekwencją jest degradacja proteosomalna oraz blokada transdukcji sygnału wymaganego do aktywacji układu odpornościowego a tym samym eliminacji komórek nowotworowych. Ze względu na podatność białka HPK1 na modyfikacje przez przechodzące przez błony komórkowe, małocząsteczkowe substancje aktywne, jest ono ciekawym i ważnym obiektem badań. Wyniki projektu to wysoce selektywne, stabilne metabolicznie związki, jednak główna seria chemiczna oraz związek wiodący wymagają dalszej poprawy parametrów bezpieczeństwa, związanych z niewystarczającym oknem terapeutycznym oraz potencjalnym ryzykiem kardiotoxyczności.

2.2. Zdarzenia istotnie wpływające na działalność Emitenta

A) W trakcie okresu sprawozdawczego

Rejestracja zmiany Statutu Spółki dotyczącej kapitału zakładowego

W dniu 17 stycznia 2023 r. Sąd Rejonowy dla Krakowa-Śródmieścia w Krakowie, XI Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, dokonał rejestracji zmiany Statutu Spółki związanej z podwyższeniem kapitału zakładowego Spółki z kwoty 7.342.189,60 zł (siedem milionów trzysta czterdzieści dwa tysiące sto osiemdziesiąt dziewięć złotych sześćdziesiąt groszy) do kwoty 9.248.059,20 zł (dziewięć milionów dwieście czterdzieści osiem tysięcy pięćdziesiąt dziewięć złotych dwadzieścia groszy), poprzez emisję w ramach kapitału docelowego 4.764.674 (cztery miliony siedemset

sześćdziesiąt cztery tysiące sześćset siedemdziesiąt cztery) nowych akcji zwykłych na okaziciela serii J o wartości nominalnej 0,40 zł (czterdzieści groszy) każda („Akcje Serii J”), dokonanych na podstawie Uchwały nr 1 Zarządu Spółki z dnia 5 października 2022 r. w sprawie podwyższenia kapitału zakładowego Spółki w granicach kapitału docelowego w drodze emisji akcji serii J, z wyłączeniem prawa poboru dotychczasowych akcjonariuszy w całości oraz zmiany Statutu Spółki („Uchwała Emisyjna”) („Rejestracja Zmian”).

Po Rejestracji Zmian kapitał zakładowy Spółki wynosi 9.248.059,20 zł (dziewięć milionów dwieście czterdzieści osiem tysięcy pięćdziesiąt dziewięć złotych dwadzieścia groszy) i dzieli się na 23.120.148 (słownie: dwadzieścia trzy miliony sto dwadzieścia tysięcy sto czterdzieści osiem) akcji o wartości nominalnej 0,40 zł (czterdzieści groszy) każda.

Dopuszczenie i wprowadzenie do obrotu na rynku regulowanym GPW akcji Spółki serii J

W dniu 20 stycznia 2023 roku Zarząd Giełdy Papierów Wartościowych w Warszawie S.A. podjął Uchwałę Nr 51/2023 w sprawie dopuszczenia i wprowadzenia do obrotu giełdowego na rynku podstawowym GPW akcji zwykłych na okaziciela serii J Spółki, na mocy której Zarząd Giełdy Papierów Wartościowych w Warszawie S.A. stwierdził, że do obrotu giełdowego na rynku podstawowym dopuszczonych jest 4.764.674 akcji zwykłych na okaziciela serii J Emitenta o wartości nominalnej 0,40 zł każda, oznaczonych kodem ISIN PLSELVT00013 ("Akcje Serii J"). Zarząd GPW postanowił wprowadzić z dniem 25 stycznia 2023 r. akcje serii J do obrotu giełdowego na rynku podstawowym, pod warunkiem dokonania przez Krajowy Depozyt Papierów Wartościowych S.A. rejestracji akcji serii J pod kodem ISIN PLSELVT00013 w dniu 25 stycznia 2023 r.

Osiągnięcie pierwszego kamienia milowego w ramach umowy licencyjnej z Exelixis Inc.

W dniu 25 stycznia 2023 r. Spółka otrzymała informację o osiągnięciu pierwszego kamienia milowego we współpracy badawczej realizowanej z amerykańską spółką Exelixis Inc. z siedzibą w Alameda, Kalifornia ("Exelixis") w ramach umowy licencyjnej, o której Spółka informowała raportem bieżącym 11/2022 z 7 lipca 2022 r. Celem Umowy jest opracowanie nowatorskich terapii celowanych, wykorzystujących opracowaną przez Ryvu technologię STING (STimulator of INterferon Genes) („Umowa”). Z tytułu osiągnięcia kamienia milowego, zgodnie z Umową Ryvu jest uprawnione do otrzymania płatności w wysokości 1 mln USD (4 326 500 PLN przeliczone po kursie średnim NBP z dnia 25 stycznia 2023 r. 1 USD = 4,3265 PLN).

Zawarcie umowy na przeprowadzenie fazy II badania klinicznego RVU120 u pacjentów z nawrotowymi/opornymi na leczenie guzami litymi

W dniu 2 marca 2023 r. Spółka zawarła z LabCorp Drug Development Inc. z siedzibą w New Jersey, USA ("LabCorp Drug Development") umowę na przeprowadzenie fazy II w ramach badania klinicznego fazy I/II, mającego na celu określenie profilu bezpieczeństwa i skuteczności RVU120 u pacjentów z nawrotowymi/opornymi na leczenie przerzutowymi lub zaawansowanymi guzami litymi ("Umowa").

Badanie kliniczne fazy I RVU120 rozpoczęło się 13 sierpnia 2021 roku. LabCorp Drug Development (wówczas Covance Inc.) współpracował z Ryvu w zakresie operacyjnej realizacji badania klinicznego fazy I RVU120 w guzach litych w ramach umowy, o której Spółka informowała raportem bieżącym 5/2021 z dnia 8 marca 2021 roku.

Podstawowym celem badania fazy I/II jest ocena aktywności przeciwnowotworowej RVU120 jako monoterapii u pacjentów z określonymi typami nowotworów oraz dalsza ocena profilu bezpieczeństwa

i tolerancji RVU120. Faza II będzie prowadzona w wybranych ośrodkach badań klinicznych w Europie i rozpocznie się po określeniu zalecanej dawki fazy II na podstawie wyników fazy I (eskalacja dawki).

LabCorp Drug Development będzie odpowiedzialny za operacyjne wykonanie badania klinicznego fazy II. Szacunkowy koszt Umowy wynosi 3 872 088,22 EUR (18 102 012,43 PLN przeliczone po średnim kursie NBP z dnia 2 marca 2023 r., 1 EUR = 4,6750 PLN) i będzie współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego oraz Rządu RP w ramach projektu pn. "Rozwój kliniczny innowacyjnego kandydata na lek w terapii nowotworów litych" w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020, poddziałanie 1.1.1. "Szybka ścieżka". Wartość Umowy może ulec zmianie w przypadku rozszerzenia zakresu zlecanych prac.

Zawarcie umów na usługi uruchomienia (ang. start-up) faz II badań klinicznych RVU120 u pacjentów z AML/HR-MDS

W dniu 20 kwietnia 2023 roku Spółka zawarła z Labcorp Drug Development Inc. z siedzibą w New Jersey, USA (Labcorp) dwie umowy na usługi uruchomienia (ang. start-up) dwóch badań klinicznych RVU120 fazy II w nowotworach hematologicznych: (i) badania RIVER-52 (pacjenci z AML/HR-MDS; RVU120 w monoterapii) oraz (ii) badania RIVER-81 (pacjenci z AML; RVU120 w terapii skojarzonej), („Umowy”).

Rozpoczęcie obu badań fazy II w obszarze AML/HR-MDS przewidywane jest w drugiej połowie 2023 r. Usługi objęte powyższymi Umowami dotyczą start-up’u drugiego i trzeciego badania klinicznego fazy II RVU120, których rozpoczęcie zaplanowane jest do końca 2023 r. Badania te są częścią planowanego szerokiego rozwoju klinicznego RVU120 w wielu wskazaniach (hematologia i guzy lite) oraz w różnych opcjach terapeutycznych (monoterapia i terapia skojarzona), mając na celu maksymalizację potencjału RVU120 i dywersyfikację ryzyk związanych z rozwojem klinicznym. Planowane są również dodatkowe badania kliniczne RVU120 u pacjentów z zespołem mielodysplastyczny niskiego ryzyka (ang. LR-MDS, low-risk myelodysplastic syndrome) oraz z chorobami mieloproliferacyjnymi z cechami dysplastycznymi (ang. MDS/MPN overlap syndrome).

Szacunkowy całkowity koszt usług w ramach Umów wynosi 1 221 627,57 EUR (5 632 802,56 PLN przeliczone według średniego kursu NBP z 20 kwietnia 2023 r., 1 EUR = 4,6109 PLN). Wartość Umów może ulec zmianie w przypadku rozszerzenia zakresu zlecanych prac.

Zawarcie umowy w sprawie emisji warrantów subskrypcyjnych na rzecz Europejskiego Banku Inwestycyjnego

W dniu 4 maja 2023 r. Spółka zawarła z Europejskim Bankiem Inwestycyjnym („EBI”) umowę w sprawie emisji na rzecz EBI warrantów subskrypcyjnych („Umowa Warrantowa”). Zawarcie Umowy Warrantowej stanowi jeden z warunków wypłaty pierwszej transzy finansowania przez EBI na podstawie zawartej ze Spółką umowy finansowania z dnia 16 sierpnia 2022 r. („Umowa Finansowania”), o której Spółka informowała w raporcie bieżącym z dnia 17 sierpnia 2022 r. nr 14/2022.

Na podstawie Umowy Warrantowej Spółka zobowiązała się do emisji na rzecz EBI 592.825 warrantów subskrypcyjnych („Warranty Subskrypcyjne”) uprawniających do objęcia łącznie 592.825 akcji Spółki o łącznej wartości nominalnej 237.130 zł („Akcje”). Najistotniejsze postanowienia Umowy Warrantowej są następujące: (i) Warranty Subskrypcyjne zostaną objęte przez EBI nieodpłatnie i będą uprawniały do objęcia Akcji Spółki po cenie emisyjnej równej wartości nominalnej każdej Akcji;

(ii) prawa z Warrantów Subskrypcyjnych do objęcia Akcji mogą zostać wykonane w okresie 10 lat. Umowa Warrantowa reguluje warunki wykonania praw z Warrantów Subskrypcyjnych do objęcia Akcji, uzależniając to prawo w szczególności od wypłaty kolejnych transz finansowania na podstawie Umowy Finansowej oraz wystąpienia innych, określonych w Umowie Warrantowej zdarzeń; (iii) Warranty Subskrypcyjne będą zbywalne. Umowa Warrantowa określa zasady zbywania i nabywania Warrantów Subskrypcyjnych, w tym przewiduje obowiązek Spółki odpłatnego nabycia Warrantów Subskrypcyjnych od ich posiadacza w celu umorzenia w określonych w Umowie Warrantowej przypadkach; (iv) w przypadku zdarzeń powodujących rozwodnienie kapitału zakładowego Spółki EBI będzie uprawniony do objęcia dodatkowych warrantów subskrypcyjnych, w liczbie zapewniającej utrzymanie przez EBI poziomu 2,5% w pełni rozwodnionego kapitału zakładowego Spółki, z zastrzeżeniem wyjątków przewidzianych w Umowie Warrantowej.

Umowa reguluje obowiązki Spółki w zakresie uzyskania zgody EBI na dokonanie określonych czynności i obowiązki informacyjne wobec EBI. Emisja Warrantów Subskrypcyjnych na rzecz EBI stanowi element wynagrodzenia dla EBI za udostępnienie finansowania na podstawie Umowy Finansowania.

Prezentacja nowych danych klinicznych i przedklinicznych dla RVU120 podczas Kongresu Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego (EHA) 2023

Podczas Kongresu Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego (EHA), w dniach 8-11 czerwca 2023 r. we Frankfurcie, w Niemczech Spółka przekazała do publicznej wiadomości zaktualizowane dane z etapu eskalacji dawki w badaniu fazy 1b RVU120 jako monoterapii u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. Acute Myeloid Leukemia, AML) lub zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (ang. High-Risk Myelodysplastic syndrome, HR-MDS), a także dane przedkliniczne z badania RVU120 w terapii skojarzonej z inhibitorem JAK1/2, Ruxolitinibem (RUX) w modelach chorób mieloproliferacyjnych (MPN).

W opinii Zarządu Ryvu najnowsze dane pochodzące od 24 uprzednio intensywnie leczonych pacjentów z AML i HR-MDS, którzy zostali włączeni i ocenieni w etapie eskalacji dawki trwającego badania fazy 1b RVU120 jako monoterapii, wykazują obiecujące dowody aktywności przeciwbiałaczkowej i korzystny profil bezpieczeństwa - z czego u 11 pacjentów zaobserwowano korzyści kliniczne - zaś przy wyższych dawkach RVU120 zakładany jest dalszy wzrost poziomu zahamowania celu molekularnego. Zarząd Spółki przewiduje, że korzyści kliniczne będą dalej rosły wraz z postępem eskalacji dawki u pacjentów z AML i HR-MDS. Co istotne, zaobserwowano, że leczenie RVU120 indukuje erytropoezę, co przemawia za kontynuowaniem badań u pacjentów z niedokrwistością. RVU120 jako monoterapia jest nadal dobrze tolerowane we wszystkich dawkach.

W opinii zarządu Ryvu wyniki te wskazują, że RVU120 ma potencjał, aby stać się wartościową terapią dla pacjentów z AML i HR-MDS. Zbadano również potencjalne efekty synergistycznego działania RVU120 z RUX w modelach zespołów mieloproliferacyjnych (MPN). Dane sugerują, że skojarzenie RVU120 z RUX prowadzi do znacznego zmniejszenia objawów choroby w modelach in vitro i in vivo. Dane wskazują na poziom redukcji zwłóknienia w szpiku kostnym, który nie jest obserwowany w przypadku obecnie dostępnych opcji leczenia. Wyniki badań wskazują na potencjał skojarzenia inhibitora CDK8/19 z inhibitorem JAK1/2 w celowanym leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych.

B) Po zakończeniu okresu sprawozdawczego

Zawarcie z Zakładami Farmaceutycznymi Polpharma S.A. dwóch umów w obszarze produkcji substancji czynnej (API) leku RVU120 na potrzeby fazy II badań klinicznych

W dniu 5 lipca 2023 r. zawarte zostały ze spółką Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., z siedzibą w Starogardzie Gdańskim, ("Polpharma") dwie umowy w obszarze produkcji substancji czynnej (ang. Active Pharmaceutical Ingredient, API) leku RVU120 ("Umowy").

Umowa 1: Przedmiotem jest zrealizowanie kampanii produkcyjnej API leku RVU120 w rejestracyjnym standardzie cGMP (ang. current Good Manufacturing Practice) – kluczowego elementu przygotowań do realizacji strategii szybkiego wprowadzania leku na rynek, możliwej w przypadku badania RIVER-52, tj. badania fazy II RVU120 jako monoterapii w leczeniu ostrej białaczki szpikowej/zespołu mielodysplastycznego wysokiego ryzyka (ang. Acute Myeloid Leukemia/High-Risk Myelodysplastic Syndrome, AML/HR-MDS). Łączne wynagrodzenie z tytułu Umowy, uwzględniając szacowany koszt materiałów, wyniesie do ok. 0,89 mln EUR.

Umowa 2: Przedmiotem jest opracowanie i optymalizacja procesu produkcyjnego, jak również wytworzenie API leku RVU120 zgodnie z wymogami cGMP dla badania RIVER-81, tj. badania fazy II RVU120 w terapii skojarzonej z wenetoklaksem w leczeniu AML/HR-MDS. Łączne wynagrodzenie z tytułu Umowy, uwzględniając szacowany koszt materiałów, wyniesie do ok. 0,77 mln EUR. Koszty związane z realizacją Umowy będą – w przypadku podpisania umowy z ABM – współfinansowane przez ABM.

Zawarcie dwóch umów w zakresie zarządzania danymi i biostatystyki dla badań klinicznych fazy II RVU120 w hematologii

W dniu 13 lipca 2023 r. zostały zawarte dwie umowy z Clinscience Sp. z o.o., spółką należącą do Grupy NEUCA, z siedzibą w Warszawie ("Clinscience"), w zakresie świadczenia usług związanych z zarządzaniem danymi i biostatystyką dla badań klinicznych RIVER-52 ("Umowa 1") i RIVER-81 ("Umowa 2") (łącznie "Umowy").

Umowa 1: Przedmiotem umowy jest świadczenie usług zarządzania danymi klinicznymi i biostatystyki, w tym budowy i hostingu systemu EDC (ang. Electronic Data Capture; elektroniczny system zbierania danych), w badaniu klinicznym RIVER-52, tj. badaniu fazy II RVU120 jako monoterapii w leczeniu ostrej białaczki szpikowej/zespołu mielodysplastycznego wysokiego ryzyka (AML/HR-MDS). Łączna wartość Umowy 1 wyniesie ok. 1,33 mln EUR.

Umowa 2: Zakres umowy obejmuje świadczenie usług zarządzania danymi klinicznymi i biostatystyki, w tym budowy i hostingu systemu EDC, w badaniu klinicznym RIVER-81, tj. badaniu fazy II RVU120 w terapii skojarzonej z wenetoklaksem w leczeniu AML/HR-MDS. Łączna wartość Umowy 2 wyniesie ok. 1,26 mln EUR. Koszty związane z realizacją Umowy 2 będą – w przypadku podpisania umowy z ABM – współfinansowane przez ABM.

Zawarcie umowy w zakresie zabezpieczenia łańcucha dostaw leku wenetoklaks dla badania klinicznego fazy II RVU120 w terapii skojarzonej w hematologii

W dniu 31 lipca 2023 r. została zawarta z Clinical Services International Limited z siedzibą w Londynie, UK ("CSI"), umowa w zakresie zabezpieczenia łańcucha dostaw (ang. supply chain) leku wenetoklaks na potrzeby badania klinicznego RIVER-81 („Umowa”). Zawarcie Umowy służy realizacji celów wskazanych w "Planach Rozwoju na lata 2022-2024", o których Spółka informowała w raporcie

bieżącym 16/2022 w dniu 19 sierpnia 2022 roku. Przedmiotem Umowy jest kompleksowe zabezpieczenie łańcucha dostaw, obejmujące świadczenie usług w zakresie zarządzania, zakupu, przechowywania, dostaw, etykietowania, zwolnień jakościowych (ang. QP release), monitorowania statusu, zwrotów, a także utylizacji leku wenetoklaks w badaniu klinicznym RIVER-81. Całkowita wartość Umowy z CSI wyniesie do ok. 3,94 mln EUR.

Zawarcie umowy dofinansowania z Agencją Badań Medycznych

W dniu 31 lipca 2023 r. zawarta została z Agencją Badań Medycznych ("ABM") umowa o dofinansowanie ("Umowa") projektu Spółki pod nazwą "Przeprowadzenie wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego fazy II ("RIVER-81") oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność RVU120 w skojarzeniu z wenetoklaksem u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia wenetoklaksem i środkiem hypometylującym" ("Projekt"). Umowa została zawarta w ramach konkursu Agencji Badań Medycznych na rozwój medycyny celowanej lub personalizowanej na bazie terapii kwasami nukleinowymi lub związkami drobnocząsteczkowymi. Zgodnie z Umową, łączna kwota dofinansowania Projektu w formie dotacji może wynieść do ok. 62,27 mln zł, co stanowi ok. 47% kosztów kwalifikowanych Projektu. Okres realizacji Projektu wynosi do 48 miesięcy, przy czym Umowa przewiduje możliwość wprowadzania zmian do harmonogramu. Dofinansowanie wypłacane będzie w transzach, zgodnie z harmonogramem określonym w Umowie.

Zawarcie dwóch umów w zakresie operacyjnej realizacji badań klinicznych fazy II dla RVU120 w hematologii

W dniu 4 sierpnia 2023 r. zostały zawarte dwie umowy z Fortrea Inc. z siedzibą w Karolinie Północnej, USA ("Fortrea", dawniej LabCorp Drug Development Inc.), w zakresie świadczenia usług związanych z operacyjną realizacją badań klinicznych RIVER-52 ("Umowa 1") oraz RIVER-81 ("Umowa 2") (łącznie "Umowy"). Zawarcie Umów służy realizacji celów wskazanych w "Planach Rozwoju na lata 2022-2024", o których Spółka informowała w raporcie bieżącym 16/2022 w dniu 19 sierpnia 2022 roku.

Umowa 1: Przedmiotem Umowy 1 jest operacyjna realizacja badania klinicznego RIVER-52, tj. globalnego, wieloośrodkowego badania fazy II RVU120 jako monoterapii w leczeniu ostrej białaczki szpikowej/zespołu mielodysplastycznego wysokiego ryzyka (ang. Acute Myeloid Leukemia/High-Risk Myelodysplastic Syndrome, AML/HR-MDS). Łączna wartość Umowy 1, w tym wynagrodzenia dla badaczy i płatności na rzecz ośrodków klinicznych, wyniosą do ok. 10,9 mln EUR. Zarząd Spółki zakłada możliwą strategię szybkiego wprowadzania leku na rynek dla badania RIVER-52, z potencjalnym rozpoczęciem procesu rejestracji leku w 2025 r.

Umowa 2: Przedmiotem Umowy 2 jest operacyjna realizacja badania klinicznego RIVER-81, tj. globalnego, wieloośrodkowego badania fazy II, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność RVU120 w skojarzeniu z wenetoklaksem u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie formą AML, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia wenetoklaksem i środkiem hypometylującym. Łączna wartość Umowy 2, w tym wynagrodzenia dla badaczy i płatności na rzecz ośrodków klinicznych, wyniosą do ok. 11,5 mln EUR. Koszty związane z realizacją Umowy 2 będą współfinansowane przez Agencję Badań Medycznych („ABM”) ze środków budżetu państwa, w ramach konkursu na rozwój medycyny celowanej lub personalizowanej na bazie terapii kwasami nukleinowymi lub związkami drobnocząsteczkowymi, w którym Spółka została wybrana jako jeden z beneficjentów, a następnie zawarła umowę o dofinansowanie z ABM, o czym informowała raportem bieżącym nr 38/2023 z dnia 31 lipca 2023 r.

2.3. Zdarzenia nietypowe występujące w okresie sprawozdawczym

KONFLIKT W UKRAINIE

W związku z wybuchem konfliktu zbrojnego na terenie Ukrainy Zarząd Emitenta dokonał analizy wpływu trwającej wojny na działalność prowadzoną przez Emitenta. W ocenie Zarządu poza ryzykiem walutowym Zarząd nie zidentyfikował innych istotnych ryzyk, które mogłyby wpłynąć na działalność Emitenta.

W szczególności wskazać należy, że Emitent nie posiada aktywów na terenie Ukrainy, jak również nie prowadzi działalności na terenie Ukrainy i Rosji. Udział podmiotów z Ukrainy czy Rosji jako dostawców w strukturze Emitenta jest nieistotny i ogranicza się głównie do dostarczania bibliotek związków dla projektów discovery na ich wczesnym etapie.

Zarząd Spółki na bieżąco analizuje sytuację Emitenta. Ewentualne nowe okoliczności, mające istotny wpływ na wyniki finansowe i sytuację biznesową Emitenta, będą niezwłocznie przekazywane inwestorom w raportach bieżących.

3. ORGANY KORPORACYJNE EMITENTA

Zarząd Emitenta:

- 1) Paweł Przewięźlikowski – Prezes Zarządu
- 2) Krzysztof Brzózka – Wiceprezes Zarządu
- 3) Kamil Sitarz – Członek Zarządu
- 4) Vatnak Vat-Ho – Członek Zarządu
- 5) Hendrik Nogai – Członek Zarządu

Rada Nadzorcza Emitenta:

- 1) Piotr Romanowski – Przewodniczący Rady Nadzorczej
- 2) Tadeusz Wesołowski – Wiceprzewodniczący Rady Nadzorczej
- 3) Rafał Chwast – Członek Rady Nadzorczej
- 4) Axel Glasmacher – Członek Rady Nadzorczej
- 5) Jarl Ulf Jungnelius – Członek Rady Nadzorczej
- 6) Thomas Turalski – Członek Rady Nadzorczej
- 7) Scott Z. Fields – Członek Rady Nadzorczej
- 8) Peter Smith – Członek Rady Nadzorczej

Pan Scott Z. Fields i Pan Peter Smith zostali powołani do Rady Nadzorczej Spółki uchwałą Zwyczajnego Zgromadzenia Wspólników Spółki z dnia 14 czerwca 2023 r.

Komitet Audytu:

- 1) Pan Rafał Chwast – Przewodniczący Komitetu Audytu
- 2) Pan Piotr Romanowski – Członek Komitetu Audytu
- 3) Pan Tadeusz Wesołowski – Członek Komitetu Audytu
- 4) Pan Jarl Ulf Jungnelius – Członek Komitetu Audytu

Komitet ds. Wynagrodzeń Spółki:

- 1) Piotr Romanowski – Przewodniczący Komitetu ds. Wynagrodzeń
- 2) Axel Glasmacher – Członek Komitetu ds. Wynagrodzeń
- 3) Thomas Turalski – Członek Komitetu ds. Wynagrodzeń

4. INFORMACJE O AKCJONARIUSZACH POSIADAJĄCYCH BEZPOŚREDNIO LUB POŚREDNIO CO NAJMNIEJ 5% OGÓLNEJ LICZBY GŁOSÓW NA WALNYM ZGROMADZENIU SPÓŁKI ORAZ O AKCJACH POSIADANYCH PRZEZ CZŁONKÓW ZARZĄDU ORAZ RADY NADZORCZEJ

Akcje posiadane przez członków organów zarządzających i nadzorczych

Akcje posiadane przez Członków Zarządu i Rady Nadzorczej Ryvu Therapeutics S.A. na dzień publikacji

Imię i nazwisko akcjonariusza	Akcje uprzywilejowane*	Akcje zwykłe	Suma akcji	% kapitału zakładowego	Suma głosów	% głosów na WZ
Zarząd						
Paweł Przewięźlikowski	3 500 000	565 036	4 065 036	17,58%	7 565 036	27,84%
Krzysztof Brzózka		267 321	267 321	1,16%	267 321	0,98%
Kamil Sitarz		39 230	39 230	0,17%	39 230	0,14%
Vatnak Vat-Ho		28 500	28 500	0,12%	28 500	0,10%
Hendrik Nogai		13 500	13 500	0,06%	13 500	0,05%
Rada Nadzorcza						
Tadeusz Wesołowski (bezpośrednio)		92 975	92 975	0,40%	92 975	0,34%
Tadeusz Wesołowski (przez Augebit FIZ***)		1 279 738	1 279 738	5,54%	1 279 738	4,71%
Piotr Romanowski		50 000	50 000	0,22%	50 000	0,18%
Rafał Chwast		121 115	121 115	0,52%	121 115	0,45%
Thomas Turalski		20 100	20 100	0,09%	20 100	0,07%

*Pojedyncza akcja serii A uprawnia do dwóch głosów na Walnym Zgromadzeniu.

**Beneficjentem Augebit FIZ jest Tadeusz Wesołowski - Wiceprzewodniczący Rady Nadzorczej Emitenta.

Akcje posiadane przez Członków Zarządu i Rady Nadzorczej Ryvu Therapeutics S.A. na dzień 30 czerwca 2023 r.

Imię i nazwisko akcjonariusza	Akcje uprzywilejowane*	Akcje zwykłe	Suma akcji	% kapitału zakładowego	Suma głosów	% głosów na WZ
Zarząd						
Paweł Przewięźlikowski	3 500 000	565 036	4 065 036	17,58%	7 565 036	27,84%
Krzysztof Brzózka		267 321	267 321	1,16%	267 321	0,98%
Kamil Sitarz		39 230	39 230	0,17%	39 230	0,14%
Vatnak Vat-Ho		28 500	28 500	0,12%	28 500	0,10%
Hendrik Nogai		18 500	18 500	0,08%	13 500	0,07%
Rada Nadzorcza						
Tadeusz Wesołowski (bezpośrednio)		92 975	92 975	0,40%	92 975	0,34%
Tadeusz Wesołowski (przez Augebit FIZ***)		1 279 738	1 279 738	5,54%	1 279 738	4,71%
Piotr Romanowski		50 000	50 000	0,22%	50 000	0,18%
Rafał Chwast		121 115	121 115	0,52%	121 115	0,45%
Thomas Turalski		20 100	20 100	0,09%	20 100	0,07%

W okresie sprawozdawczym Pan Piotr Romanowski kilkakrotnie zbył akcje Spółki. W dniu 3 lutego 2023 roku Pan Piotr Romanowski poinformował Spółkę o zbyciu 157000 akcji Spółki. W dniu 12 kwietnia 2023 r. Pan Piotr Romanowski poinformował Spółkę o zbyciu 50000 akcji Spółki. W dniu 23 maja Pan Piotr Romanowski zawiadomił Spółkę o zbyciu 50000 akcji Spółki. Przed transakcjami. Pan Piotr Romanowski posiadał 331000 akcji Spółki, uprawniających do 331000 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy. Po transakcjach Pan Piotr Romanowski posiadał 50000 akcji Spółki, uprawniających do 50000 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy.

W dniu 3 lutego 2023 roku Pan Paweł Przewięźlikowski zawiadomił Spółkę o nabyciu 57000 akcji Spółki. Przed transakcją Pan Paweł Przewięźlikowski posiadał 4082544 akcji Spółki, uprawniających do 7582544 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy. Po transakcji Pan Paweł Przewięźlikowski posiadał 4139544 akcji Spółki, uprawniających do 7639544 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy.

W dniu 24 maja 2023 r. Pan Paweł Przewięźlikowski zawiadomił Spółkę o darowiznie na rzecz Spółki, w związku z realizacją Programu Motywacyjnego, 74508 akcji Spółki. Przed transakcją Pan Paweł Przewięźlikowski posiadał 4139544 akcji Spółki, uprawniających do 7639544 głosów na Walnym Zgromadzeniu. Po transakcji Pan Paweł Przewięźlikowski posiadał 4065036 akcji Spółki, uprawniających do 7565036 głosów na Walnym Zgromadzeniu.

W dniu 25 maja Pan Kamil Sitarz poinformował Spółkę o otrzymaniu 17865 akcji Spółki, w związku z realizacją Programu Motywacyjnego. Przed dokonaniem darowizny Pan Kamil Sitarz posiadał 21365 akcji Spółki, uprawniających do 21365 głosów na Walnym Zgromadzeniu. Po dokonaniu darowizny Pan Kamil Sitarz posiadał 39230 akcji Spółki, uprawniających do 39230 głosów na Walnym Zgromadzeniu.

W dniu 25 maja Pan Vatnak Vat-Ho poinformował Spółkę o otrzymaniu 10000 akcji Spółki w związku z realizacją Programu Motywacyjnego. Przed dokonaniem darowizny Pan Vatnak Vat-Ho posiadał 18500 akcji Spółki, uprawniających do 18500 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy. Po dokonaniu darowizny Pan Vatnak Vat-Ho posiadał 28500 akcji Spółki, uprawniających do 28500 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy.

W dniu 25 maja Pan Hendrik Nogai poinformował Spółkę o otrzymaniu 9000 akcji Spółki w związku z realizacją Programu Motywacyjnego. Przed dokonaniem darowizny Pan Hendrik Nogai posiadał 9500 akcji Spółki, uprawniających do 9500 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy. Po dokonaniu darowizny Pan Hendrik Nogai posiadał 18500 akcji Spółki, uprawniających do 18500 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy.

Po okresie sprawozdawczym Pan Hendrik Nogai zbył 5000 akcji Spółki, o czym Spółka informowała w raporcie bieżącym nr 36/2023 z dnia 21 lipca 2023 roku. Przed transakcją Pan Hendrik Nogai był w posiadaniu 18500 akcji Spółki, uprawniających do 18500 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy. Po transakcji Pan Hendrik Nogai jest w posiadaniu 13500 akcji Spółki, uprawniających do 13500 głosów na Walnym Zgromadzeniu Akcjonariuszy.

Akcje posiadane przez znacznych akcjonariuszy Spółki

Akcje posiadane przez znacznych akcjonariuszy Spółki na dzień publikacji

Akcjonariusz	Suma akcji	% w KZ	Głosy	% głosów
Paweł Przewięźlikowski	4 065 036	17,58%	7 565 036	27,84%
Bogusław Sieczkowski	825 348	3,57%	1 375 348	5,06%
Tadeusz Wesołowski (with Augebit FIZ*)	1 372 713	5,94%	1 372 713	5,05%
Nationale Nederlanden OFE	1 900 000	8,22%	1 900 000	6,99%
Allianz Polska OFE	2 132 000	9,22%	2 132 000	7,85%
TFI Allianz Polska S.A.	1 910 236	8,26%	1 910 236	7,03%
BioNTech SE	1 917 437	8,29%	1 917 437	7,06%

*Beneficjentem Augebit FIZ jest Tadeusz Wesołowski – Wiceprzewodniczący Rady Nadzorczej Emitenta.

Powyższe informacje o stanie posiadania akcji Emitenta przez akcjonariuszy (w tym będących członkami organów Spółki) posiadających bezpośrednio oraz pośrednio co najmniej 5% w ogólnej liczbie głosów na Walnym Zgromadzeniu Spółki sporządzone zostały na podstawie informacji uzyskanych od akcjonariuszy w drodze realizacji przez nich obowiązków nałożonych na akcjonariuszy spółek publicznych mocą odpowiednich przepisów prawa, a w tym na podstawie postanowień ustawy z dnia 29.07.2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych (art. 69 i art. 69a) oraz na podstawie postanowień Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 596/2014 z dnia 16.04.2014 r. w sprawie nadużyć na rynku oraz uchylającego dyrektywę 2003/6/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i dyrektywę Komisji 2003/124/WE, 2003/125/WE i 2004/72/WE (Rozporządzenie MAR, art. 19). Dodatkowo informacje o stanie posiadania akcji Spółki podawane są na podstawie dostępnych publicznie danych o zaangażowaniu portfelowym i strukturze aktywów funduszy inwestycyjnych lub funduszy emerytalnych, w tym na podstawie informacji o liczbie akcji rejestrowanych na Walnym Zgromadzeniu Spółki (dane dostępne okresowo, m.in. na podstawie informacji pochodzących ze sprawozdań finansowych funduszy inwestycyjnych i funduszy emerytalnych – od dnia publikacji ostatniej informacji dane mogą podlegać zmianom).

5. OŚWIADCZENIE ZARZĄDU O PRZYJĘTYCH ZASADACH RACHUNKOWOŚCI

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. potwierdza, że zgodnie z jego najlepszą wiedzą, niniejsze półroczne skrócone sprawozdanie finansowe Ryvu Therapeutics S.A. i dane porównawcze sporządzone zostały zgodnie z obowiązującymi zasadami rachunkowości oraz odzwierciedlają w sposób prawdziwy, rzetelny i jasny sytuację majątkową i finansową Spółki oraz jej wynik finansowy.

Śródroczne skrócone sprawozdanie Zarządu z działalności Ryvu Therapeutics S.A. zawiera prawdziwy obraz rozwoju i osiągnięć oraz sytuacji Spółki w tym opis podstawowych zagrożeń i ryzyka.

6. POZOSTAŁE INFORMACJE

Postępowania toczące się przed sądem, organem właściwym dla postępowania arbitrażowego lub organem administracji publicznej

Spółka wniosła pozew przeciwko Mota-Engil Central Europe S.A. siedzibą w Krakowie (Wykonawca) o zapłatę kwoty 13.756.717,07 zł w związku z umową na wykonanie robót budowlanych w ramach generalnego wykonawstwa inwestycji pn.: "Budowa Centrum Badawczo-Rozwojowego Innowacyjnych Leków Selvita S.A." ("Kontrakt"), o zawarciu której Spółka informowała w raporcie bieżącym nr 27/2018 z dnia 13 sierpnia 2018 r. Całkowita wartość Kontraktu wyniosła 68.783.585,34 zł wraz z VAT. Postępowanie znajduje się na etapie posiedzenia przygotowawczego.

Mota-Engil wniosła pozew o zapłatę w związku z Kontraktem. Wykonawca dochodzi pozewem roszczeń z tytułu kosztów poniesionych w związku z przedłużoną realizacją Umowy, nieopłaconej części wynagrodzenia ryczałtowego, a także uzupełniającego wynagrodzenia za roboty dodatkowe, zamienne i pominięte (5.391.425,63 PLN) oraz roszczeń wynikających z nieuprawnionego - w ocenie Wykonawcy - skorzystania przez Spółkę z gwarancji należytego wykonania umowy i usunięcia powstałych wad i usterek (2.063.507,56 PLN). Wraz z odsetkami ustawowymi Wykonawca domaga się od Spółki łącznie kwoty 7.671.285 PLN. Na posiedzeniu sądowym w dniu 31 marca 2023 r. ustalono harmonogram zeznań wszystkich świadków oraz przesłuchań stron. Terminy rozpraw zostały zaplanowane w okresie od 30.06.2023 r. do 22.11.2023 r.

Istotne transakcje z podmiotami powiązanymi zawarte na warunkach innych niż rynkowe

Nie wystąpiły.

Informacje o powiązaniach organizacyjnych lub kapitałowych Emitenta z innymi podmiotami

Na dzień publikacji raportu Emitent nie tworzy Grupy Kapitałowej. Emitent posiada na dzień sporządzenia niniejszego Sprawozdania 3,19% udziałów w pełni rozwodnionym kapitale zakładowym NodThera Inc.

Dodatkowe informacje o powiązaniach organizacyjnych i kapitałowych, ustalonych na potrzeby przygotowania sprawozdania finansowego zgodnie z Międzynarodowym Standardem Rachunkowości 24, stanowiącym załącznik do Rozporządzenia Komisji (WE) nr 1126/2008 z dnia 3 listopada 2008 r. (Dz.U. L 320 z 29.11.2008, s. 1, z późn.zm.), przedstawione są w Nocie nr 18 do sprawozdania finansowego.

Udzielone poręczenia kredytu lub pożyczki lub udzielenie gwarancji

Nie dotyczy.

Inne informacje istotne dla oceny sytuacji kadrowej, majątkowej, finansowej, wyniku finansowego i ich zmian oraz informacje, które są istotne dla oceny możliwości realizacji zobowiązań przez Emitenta

Nie dotyczy.

Czynniki, które w ocenie emitenta będą miały wpływ na osiągnięte przez niego wyniki w perspektywie co najmniej kolejnego kwartału

Wyniki kolejnych kwartałów będą zależały przede wszystkim od realizacji strategii Spółki, która zakłada w szczególności osiągnięcie następujących celów biznesowych:

- Ukończenie badań klinicznych fazy I RVU120 w AML/HR-MDS oraz w guzach litych;
- Rozszerzenie potencjału terapeutycznego RVU120 poprzez rozpoczęcie szerokiego rozwoju klinicznego fazy II w wielu wskazaniach (hematologia i guzy lite) oraz w różnych podejściach terapeutycznych (monoterapia i terapia skojarzona);
- Wspieranie rozwoju klinicznego SEL24 (MEN1703) prowadzonego przez Grupę Menarini;
- Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego i rozpoczęcie badania klinicznego fazy I dla jednego nowego programu;
- Wzmocnienie naszej Platformy Syntetycznej Letalności i przyspieszenie postępu w projektach fazy wczesnej;
- Osiągnięcie finansowych kamieni milowych w istniejących współpracach R&D (tj. BioNTech, Exelixis, Menarini);
- Podpisanie co najmniej jednej nowej umowy o współpracy rocznie.

Opis czynników i zdarzeń, w szczególności o nietypowym charakterze, mających znaczący wpływ na osiągnięte wyniki finansowe

Nie dotyczy.

Objaśnienia dotyczące sezonowości lub cykliczności działalności Emitenta w prezentowanym okresie

Nie dotyczy.

Informacje o odpisach aktualizujących wartość zapasów do wartości netto możliwej do uzyskania i odwróceniu odpisów z tego tytułu

Nie dotyczy.

Informacje o odpisach aktualizujących z tytułu utraty wartości aktywów finansowych, rzeczowych aktywów trwałych, wartości niematerialnych i prawnych lub innych aktywów oraz odwróceniu takich odpisów

Nie dotyczy.

Informacje o utworzeniu, zwiększeniu, wykorzystaniu i rozwiązaniu rezerw

Informacje o zmianach poziomu rezerw na urlopy oraz premie zostały opisane w nocie 16 sprawozdania finansowego.

Informacje o rezerwach i aktywach z tytułu odroczonego podatku dochodowego

Brak istotnych zmian.

Informacje o istotnych transakcjach nabycia i sprzedaży rzeczowych aktywów trwałych

Brak istotnych zmian.

Informacje o istotnym zobowiązaniu z tytułu dokonania zakupu rzeczowych aktywów trwałych

Brak istotnych zmian.

Informacje o istotnych rozliczeniach z tytułu spraw sądowych

Nie dotyczy.

Wskazanie korekt błędów poprzednich okresów

Nie dotyczy.

Informacje na temat zmian sytuacji gospodarczej i warunków prowadzenia działalności, które mają istotny wpływ na wartość godziwą aktywów finansowych i zobowiązań finansowych jednostki

Nie dotyczy.

Informacje o niespłaceniu kredytu lub pożyczki lub naruszeniu istotnych postanowień umowy kredytu lub pożyczki, w odniesieniu do których nie podjęto żadnych działań naprawczych do końca okresu sprawozdawczego

Nie dotyczy.

Informacje o zmianie sposobu (metody) ustalenia wyceny instrumentów finansowych wycenianych w wartości godziwej

Nie dotyczy.

Informacja dotycząca zmiany w klasyfikacji aktywów finansowych w wyniku zmiany celu lub wykorzystania tych aktywów

Nie dotyczy.

Informacja dotycząca emisji, wykupu i spłaty nieudziałowych i kapitałowych papierów wartościowych

Nie dotyczy.

Informacje dotyczące wypłaconej (lub zadeklarowanej) dywidendy, łącznie i w przeliczeniu na jedną akcję, z podziałem na akcje zwykłe i uprzywilejowane

Nie dotyczy.

Zdarzenia, które wystąpiły po dniu, na który sporządzono kwartalne sprawozdanie finansowe, nieujętych w tym sprawozdaniu, a mogące w znaczący sposób wpłynąć na przyszłe wyniki finansowe Emitenta

Informacje o zdarzeniach, które wystąpiły po dniu, na który sporządzono sprawozdanie finansowe zostały opisane w nocie 23 sprawozdania finansowego.

Informacja dotycząca zmian zobowiązań warunkowych lub aktywów warunkowych, które nastąpiły od czasu zakończenia ostatniego roku obrotowego

Informacje dotyczące zmian zobowiązań warunkowych lub aktywów warunkowych zostały opisane w nocie 21 sprawozdania finansowego.

Inne informacje mogące w istotny sposób wpłynąć na ocenę sytuacji majątkowej, finansowej i wyniku finansowego emitenta

Nie dotyczy.

Kwota i rodzaj pozycji wpływających na aktywa, zobowiązania, kapitał własny, wynik netto lub przepływy pieniężne, które są nietypowe ze względu na ich rodzaj, wartość lub częstotliwość

Nie dotyczy.

Kraków, dnia 11 września 2023 r.

Paweł Przewięźlikowski
Prezes Zarządu

Krzysztof Brzózka
Wiceprezes Zarządu

Kamil Sitarz
Członek Zarządu

Hendrik Nogai
Członek Zarządu

Vatnak Vat-Ho
Członek Zarządu

KONTAKT



RYVU THERAPEUTICS S.A.

Leona Henryka Sternbacha 2

30-394 Kraków, Polska

T.: +48 12 314 02 00



KONTAKT OGÓLNY

ryvu@ryvu.com