

RAPORT Q3 2022
RyvU Therapeutics S.A.



SPIS TREŚCI

1. WYBRANE DANE FINANSOWE ORAZ KOMENTARZ ZARZĄDU DO WYNIKÓW 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.....	5
1.4. Aktualna i przewidywana sytuacja finansowa oraz ocena zarządzania zasobami finansowymi .	6
2. INFORMACJA ZARZĄDU NA TEMAT AKTYWNOŚCI W OBSZARZE PROWADZONEJ DZIAŁALNOŚCI	7
2.1. Pipeline.....	7
2.2. Istotne zdarzenia Q3 2022	15
2.3. Zdarzenia nietypowe występujące w okresie sprawozdawczym	26
3. ORGANY KORPORACYJNE EMITENTA	28
4. INFORMACJE O AKCJONARIUSZACH POSIADAJĄCYCH BEZPOŚREDNIO LUB POŚREDNIO CO NAJMNIJ 5% OGÓLNEJ LICZBY GŁOSÓW NA WALNYM ZGROMADZENIU SPÓŁKI ORAZ O AKCJACH POSIADANYCH PRZEZ CZŁONKÓW ZARZĄDU ORAZ RADY NADZORCZEJ	29
5. OŚWIADCZENIE ZARZĄDU O PRZYJĘTYCH ZASADACH RACHUNKOWOŚCI.....	30
6. POZOSTAŁE INFORMACJE	30

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 2022 r. do 30 września 2022 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.	Dane w tys. PLN		Dane w tys. EUR	
	Na dzień 30.09.2022	Na dzień 31.12.2021	Na dzień 30.09.2022	Na dzień 31.12.2021
Pozycja				
Aktywa razem	169 838	228 813	34 876	49 748
Należności krótkoterminowe	7 823	11 741	1 606	2 553
Środki pieniężne i inne aktywa pieniężne	43 680	83 236	8 970	18 097
Pozostałe aktywa finansowe	-	4 994	-	1 086
Zobowiązania i rezerwy na zobowiązania	55 733	59 392	11 445	12 913
Zobowiązania długoterminowe	24 496	23 192	5 030	5 042
Zobowiązania krótkoterminowe	31 237	36 200	6 414	7 871
Kapitał własny	114 104	169 422	23 431	36 836
Kapitał zakładowy	7 342	7 342	1 508	1 596

Wybrane dane sprawozdania z całkowitych dochodów przedstawiają się następująco:

Ryvu Therapeutics S.A. Pozycja	Dane w tys. PLN				Dane w tys. EUR			
	Za okres od 01.01.2022 do 30.09.2022	Za okres od 01.01.2021 do 30.09.2021	Za okres od 01.07.2022 do 30.09.2022	Za okres od 01.07.2021 do 30.09.2021	Za okres od 01.01.2022 do 30.09.2022	Za okres od 01.01.2021 do 30.09.2021	Za okres od 01.07.2022 do 30.09.2022	Za okres od 01.07.2021 do 30.09.2021
Przychody netto ze sprzedaży	102	555	40	131	22	122	8	29
Przychody z tytułu dotacji	19 494	18 193	5 467	6 872	4 158	3 991	1 144	1 500
Przychody z tytułu sprzedaży projektów R&D	14 225	0	14 225	0	3 034	0	2 977	0
Pozostałe przychody operacyjne	1 648	534	1 217	215	352	117	255	47
Suma przychodów z działalności operacyjnej	35 469	19 282	20 949	7 218	7 566	4 230	4 384	1 576
Koszty operacyjne	-113 207	-79 574	-33 830	-30 119	-24 148	-17 456	-7 079	-6 575
Koszty operacyjne (bez program motywacyjnego i wyceny udziałów w Nodthera)	-85 465	-65 899	-30 017	-22 579	-18 231	-14 456	-6 281	-4 929
Amortyzacja	-9 974	-9 116	-3 274	-3 191	-2 128	-2 000	-685	-697
Wycena programu motywacyjnego	-19 940	-14 995	-3 670	-8 128	-4 253	-3 289	-768	-1 774
Strata z działalności operacyjnej/EBIT z działalności kontynuowanej	-77 738	-60 292	-12 881	-22 901	-16 582	-13 226	-2 695	-4 999
Strata z działalności operacyjnej/EBIT z działalności kontynuowanej (bez programu motywacyjnego i wyceny udziałów w Nodthera)	-49 996	-46 617	-9 068	-15 361	-10 665	-10 226	-1 898	-3 353
Strata brutto z działalności kontynuowanej	-76 770	-60 257	-11 849	-22 635	-16 376	-13 219	-2 480	-4 941
Strata netto z działalności kontynuowanej	-75 257	-60 625	-11 801	-22 817	-16 053	-13 299	-2 469	-4 981
Strata netto z działalności kontynuowanej (bez programu motywacyjnego)	-55 317	-45 630	-8 131	-14 689	-11 800	-10 010	-1 701	-3 206
EBITDA z działalności kontynuowanej	-67 764	-51 176	-9 607	-19 710	-14 455	-11 227	-2 010	-4 302
EBITDA z działalności kontynuowanej (bez programu motywacyjnego i wyceny udziałów w Nodthera)	-40 022	-37 501	-5 794	-12 170	-8 537	-8 227	-1 212	-2 657
Przepływy pieniężne netto z działalności operacyjnej	-38 604	-58 163	579	-18 522	-8 235	-12 759	121	-4 043
Przepływy pieniężne netto z działalności inwestycyjnej	553	5 114	-1 115	16 277	118	1 122	-233	3 553
Przepływy pieniężne netto z działalności finansowej	-1 685	-2 150	-399	-890	-359	-472	-83	-194
Przepływy pieniężne netto, razem	-39 736	-55 199	-935	-3 135	-8 476	-12 109	-196	-684
Liczba akcji (średnia ważona)	18 355 474	18 355 474	18 355 474	18 355 474	18 355 474	18 355 474	18 355 474	18 355 474
Zysk (strata) na jedną akcję zwykłą (w PLN) – działalność kontynuowana	-4,10	-3,30	-0,64	-1,24	-0,87	-0,72	-0,13	-0,27
Rozwodniony zysk na jedną akcję zwykłą (w PLN)	-4,10	-3,30	-0,64	-1,24	-0,87	-0,72	-0,13	-0,27
Wartość księgową na jedną akcję (w PLN)	6,22	9,72	6,22	9,72	1,28	2,10	1,28	2,10
Rozwodniona wartość księgową na jedną akcję (w PLN)	6,22	9,72	6,22	9,72	1,28	2,10	1,28	2,10
Zadeklarowana lub wypłacona dywidenda na jedną akcję (w PLN)	-	-	-	-	-	-	-	-

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

1. 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 01.01.2022 – 30.09.2022 r.: 4,6880 PLN,
 - za okres 01.01.2021 – 30.09.2021 r.: 4,5584 PLN.
2. Pozycje bilansowe przeliczono według średniego kursu ogłoszonego przez NBP obowiązującego na dzień bilansowy:
 - 30 września 2022 r.: 4,8698 PLN,
 - 31 grudnia 2021 r.: 4,5994 PLN.

1.2. Komentarz Zarządu do wyników finansowych

W pierwszych trzech kwartałach 2022 r. Ryvu Therapeutics S.A. osiągnęła przychody z działalności operacyjnej w wysokości 35 469 tys. zł, co oznacza wzrost w stosunku do analogicznego okresu roku ubiegłego, kiedy to przychody wyniosły 19 282 tys. zł. Wzrost ten wynika ze wzrostu przychodów z tytułu sprzedaży projektów R&D (wzrost o 14 225 tys. zł), dotacji (wzrost o 1 301 tys. zł), oraz zmian w przychodach ze sprzedaży (spadek o 453 tys. zł) w stosunku do analogicznego okresu roku ubiegłego.

Przychody z tytułu sprzedaży projektów R&D wynikały z zawartej wyłącznej umowy licencyjnej ze spółką Exelixis Inc. Zgodnie z warunkami Umowy, w lipcu 2022 r. Spółka otrzymała od Exelixis płatność z góry w wysokości 3 mln USD. Celem Umowy jest opracowanie nowatorskich terapii celowanych, wykorzystujących opracowaną przez Ryvu technologię STING (STimulator of INterferon Genes). 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-przeciwciała (ang. antibody-drug conjugate, ADC) oraz doświadczenia w opracowywaniu terapii onkologicznych i ich komercjalizacji.

Ryvu wygenerowała w pierwszych dziewięciu miesiącach 2022 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 trzy kwartały 2022 r. wyniosła 75 257 tys. zł w porównaniu do straty netto wykazanej w porównywalnym okresie 2021 r. w kwocie 60 625 tys. zł. Większa strata w 2022 r. związana jest z niepieniężnym kosztem wyceny programu motywacyjnego w kwocie 19 940 tys. zł (opisanym poniżej), negatywnym wpływem wyceny udziałów w NodThera w kwocie 7 802 tys. zł (opisanym poniżej) i wyższymi wydatkami poniesionymi na projekty badawcze i kliniczne.

Wycena udziałów w NodThera Inc.

Na dzień 30 września 2022 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 dodatkowo 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 (tj. 2,367 GBP 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, 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 pozyskiwać dalszy kapitał na rozwój.

Zarząd Ryvu zdecydował o uwzględnieniu w wycenie udziałów należących do Ryvu w NodThera 14,02% 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, i powyższe podejście zostało zastosowane na dzień 30 września 2022 r.

W związku z powyższym jako podstawę do wyceny przyjęto cenę akcji na poziomie 2,0351 GBP/akcję (cena akcji z ostatniej emisji przeprowadzonej 20 września 2022 r.) uwzględniającą dyskonto odpowiadającego klasie akcji posiadanych przez Emitenta). Na dzień 30.09.2022 roku Ryvu posiadało 3,22% udziałów w NodThera na zasadzie w pełni rozwodnionej, a łączna wycena akcji Emitenta w NodThera Inc. wynosiła 21 602 100 zł (po kursie średnim NBP 5,5560 PLN/GBP).

Zmiana wyceny w stosunku do wyceny podanej przez Spółkę w raporcie okresowym za H1 2022 wynika przede wszystkim ze wzrostu kwoty dywidendy oraz uwzględnienia prawa do nierozwodnienia.

Wycena udziałów w NodThera Inc. wg. wartości godziwej

cena emisji udziału (w GBP)	2,0351
średni kurs NBP z dnia 30 września 2022 r.	5,5560
cena emisji nowego udziału (w PLN)	11,31
liczba udziałów Spółki w NodThera Inc.	1 910 000
wartość udziałów w bilansie na 30 września 2022 r.	21 602 100
wartość udziałów w bilansie na 31 grudnia 2021 r.	29 403 922
wpływ na wynik brutto	-7 801 822
podatek odroczony	1 482 346
wpływ na wynik netto	-6 319 476
wartość udziałów w bilansie na 30 czerwca 2022 r.	21 745 186
wpływ na wynik brutto	-143 086
podatek odroczony	27 186
wpływ na wynik netto	-115 900

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 września 2022 Spółka rozpoznała niegotówkowe koszty wyceny programu motywacyjnego w kwocie 19 940 tys. zł. – więcej szczegółów zostało opisanych w śródrocznym sprawozdaniu finansowym w nocie 36.

1.3. Majątek Spółki oraz struktura aktywów i pasywów

Wartość majątku Spółki na koniec września 2022 r. wyniosła 169 838 tys. zł i zmniejszyła się o 58 975 tys. zł w stosunku do stanu na koniec 2021 r. (228 813 tys. zł), głównie z powodu zmniejszenia się środków pieniężnych wynikającego z wydatków ponoszonych na projekty badawcze. Na koniec września 2022 r. najistotniejsze pozycje majątku obrotowego to środki pieniężne wynoszące 43 680 tys. zł (na koniec 2021 r. wynoszące 83 236 tys. zł). Spadek stanu środków pieniężnych wynika ze wspomnianych powyżej wydatków ponoszonych na projekty badawcze oraz zapłaconym podatkiem dochodowym w Polsce w związku z konwersją udziałów w NodThera Ltd. na NodThera Inc. w kwocie 5 458 tys. zł w części skompensowaną wpływem środków pieniężnych z tytułu zawartej wyłącznej umowy licencyjnej ze spółką Exelixis Inc. Aktywa trwałe to w większości Centrum Badawczo-Rozwojowe Innowacyjnych Leków („CBR”) i wyposażenie laboratoriów oraz wycena udziałów w spółce NodThera Ltd. w kwocie 21 602 tys. zł. Wartość aktywów trwałych spadła w porównaniu do stanu na dzień 31 grudnia 2021 r. o 11 904 tys. zł. Na spadek ten wpłynęła głównie nowa wycena udziałów w NodThera (opisane powyżej), amortyzacja środków trwałych częściowo skompensowana wzrostem nakładów na nowy sprzęt laboratoryjny.

W pasywach Spółki największą wartość stanowi kapitał własny, który na dzień 30 września 2022 r. wynosił 114 104 tys. zł i spadł w porównaniu do 31 grudnia 2021 r. o 55 318 tys. zł. Spadek kapitału własnego wynika głównie z wygenerowanej w okresie sprawozdawczym straty netto. Innym istotnym źródłem finansowania są zobowiązania długoterminowe, które na koniec września 2022 r. wyniosły 24 496 tys. zł, a które dotyczyły głównie przychodów przyszłych okresów związanych w większości z dotacją infrastrukturalną na CBR.

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

	30.09.2022	31.12.2021
Wskaźnik płynności		
aktywa obrotowe/zobowiązania krótkoterminowe w tym krótkoterminowe rezerwy i rozliczenia międzyokresowe bierne (bez rozliczeń międzyokresowych przychodów)	2,15	3,83
Wskaźnik podwyższonej płynności		
(aktywa obrotowe - zapasy)/ zobowiązania krótkoterminowe w tym krótkoterminowe rezerwy i rozliczenia międzyokresowe bierne (bez rozliczeń międzyokresowych przychodów)	2,08	3,75

Nadwyżki środków pieniężnych niewykorzystywane w działalności operacyjnej inwestowane są w bezpieczne instrumenty finansowe, tj. np. lokaty bankowe oraz obligacje Pekao Leasing S.A.

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

Sytuacja finansowa Spółki na moment sporządzenia raportu jest dobra, biorąc pod uwagę obecny poziom gotówki, oczekiwane finansowanie z Europejskiego Banku Inwestycyjnego („EBI”) i oczekiwaną emisję akcji (patrz rozdział 2.2.A tego raportu). Na dzień 30 września 2022 r. wartość środków pieniężnych Spółki wynosiła 43 680 tys. zł., zaś na dzień 17 listopada 2022 r. wartość środków pieniężnych Spółki wynosiła 31.498 tys. zł. Spadek wynika z wydatków na projekty P&D.

W dniu 16 sierpnia 2022 r., Spółka podpisała umowę kredytową z EBI w wysokości 22 mln euro na wsparcie projektów Ryvu Therapeutics S.A. Bardziej szczegółowe informacje odnośnie tej umowy, zostały opisane w rozdziale 2.2.A tego raportu.

Spółka na bieżąco realizuje swoje zobowiązania i utrzymuje bezpieczny poziom środków pieniężnych pozwalający na zachowanie płynności. Wpływ środków z poprzednich emisji akcji, 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 infrastruktury laboratoryjnej. Przyszłe przychody Emitenta są silnie uzależnione od komercjalizacji projektów badawczych.

2. INFORMACJA ZARZĄDU NA TEMAT AKTYWNOŚCI W OBSZARZE PROWADZONEJ DZIAŁALNOŚCI

2.1. Pipeline

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 immunoonkologii.

Powyższe projekty badawczo-rozwojowe przedstawiono poniżej.

PROJEKTY KLINICZNE

NAZWA PROGRAMU/ CEL TERAPEUTYCZNY	WSKAZANIE TERAPEUTYCZNE	FAZA ODKRYCIA	FAZA PRZEDKLINICZNA	FAZA I	FAZA II	PARTNER	PRZEWDYWANE KAMIEŃ MIŁOWE
SEL24 (MEN1703) PIM/FLT3	AML					MENARINI	Nowe dane ASH 2022
RVU120 CDK8/19	AML/MDS					LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY	Dodatkowe dane z fazy I ASH 2022
	GUZY LITE						Wstępne dane z fazy I ENA 2022

PROJEKTY PRZEDKLINICZNE

NAZWA PROGRAMU/ CEL TERAPEUTYCZNY	WSKAZANIE TERAPEUTYCZNE	FAZA ODKRYCIA	FAZA PRZEDKLINICZNA	FAZA I	FAZA II	PARTNER	PRZEWDYWANE KAMIEŃ MIŁOWE
SYNTEZYCZNA LETALNOŚĆ							
PRMT5	GUZY LITE						Kandydat przedkliniczny H1 2023
WRN	GUZY LITE						
NOWE CELE MOLEKULARNE	ONKOLOGIA						
IMMUNOONKOLOGIA							
STING ADC	ONKOLOGIA					EXELIXIS	
STING STANDALONE	GUZY LITE						
HPK1	GUZY LITE						
WSPÓŁPRACA BADAWCZA						Galápagos	MERCK

Źródło: opracowanie własne

SEL24 (MEN1703)

SEL24 (znany również jako MEN1703) jest selektywnym, dualnym inhibitorem kinaz PIM i FLT3 – dwóch enzymów odgrywających istotną rolę w transformacji nowotworowej komórek hematopoetycznych. SEL24 (MEN1703) jest nowatorskim, małowcząsteczkowym związkiem 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/study/NCT03008187). Ryvu bierze również udział w badaniach translacyjnych w ramach projektu.

W czerwcu 2021 r. partner Spółki - Menarini zaprezentował dodatkowe dane dotyczące etapu ekspansji kohorty w badaniu SEL24, podczas wirtualnych kongresów Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) i Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA), które odbyły się odpowiednio w dniach 4-8 czerwca oraz 9-17 czerwca bieżącego roku. Zaprezentowane dane

potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa leku w dawce rekomendowanej (RD) i wykazały wstępną efektywność jako monoterapii w nawrotowej/opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML), szczególnie u pacjentów z mutacjami IDH1/2, zarówno leczonych, jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami IDH.

We wspomnianych wyżej prezentacjach Menarini przedstawiło 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).

Menarini potwierdziło, że wyniki te uzasadniają dalsze badania SEL24 w AML. Badanie kliniczne skupiające się na subpopulacji pacjentów IDH1/2 rozpoczęło się w lipcu 2021 r. Aktualnie badanie wciąż trwa (nie jest prowadzona rekrutacja), a jego zakończenie planowane jest na wrzesień 2022.

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

Najnowsze dane dot. projektu zostały przedstawione w czerwcu 2022 roku podczas ASCO Annual Meeting oraz podczas 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.

Na podstawie zaktualizowanych informacji otrzymanych przez Ryvu w listopadzie 2022 roku Menarini rozważyła przeprowadzenie dodatkowych badań klinicznych w celu lepszego zbadania potencjału SEL24 (MEN1703) w połączeniu z terapiami standard-of-care w różnych populacjach pacjentów z AML. Plany dotyczące wspomnianych powyżej badań klinicznych zostały zaprezentowane Spółce przez Grupę Menarini podczas spotkania komitetu sterującego w maju 2022 r.

W dniu 3 listopada poinformowano, że Menarini wraz z partnerami zaprezentuje dane translacyjne z programu SEL24 (MEN1703) podczas ASH Annual Meeting & Exposition, która odbędzie się w grudniu 2022 r.

Podczas ASH 2022, Grupa Menarini oraz współpracujące z nią grupy akademickie zaprezentują 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) zostanie 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).

W listopadzie 2022 roku Menarini potwierdziło w komunikacji telefonicznej i mailowej, że w leczeniu AML rozważa dalszy rozwój SEL24 głównie w terapiach łączonych, nie zaś w monoterapii. Ponadto na konferencji ASH 2022 Menarini przedstawi także dane pokazujące potencjał SEL24 w leczeniu szpiczaka mnogiego i chłoniaków.

Informacje o postępach prowadzonych badań Emitent otrzymuje od Menarini podczas okresowych spotkań technicznych oraz posiedzeń komitetu sterującego. Spółka spodziewa się otrzymać od Menarini dalsze informacje na temat przebiegu badania podczas spotkania naukowego na konferencji ASH w grudniu 2022 r., a kolejne spotkanie komitetu sterującego projektem odpowiedzialnego za biznesową stronę współpracy spodziewane jest w I kwartale 2023 r.

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; Rzymski 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 sierocęgo (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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/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 hematoonkologicznych 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. Obecnie prowadzona jest rekrutacja w siedmiu ośrodkach w USA oraz w Polsce. Ryvu przedstawi najnowsze dane z badania na konferencji ASH Annual Meeting & Exposition w grudniu 2022 r.

W ramach prezentacji posterowych, Spółka przedstawi zaktualizowane dane z badania obejmujące dane efektywności i bezpieczeństwa terapii RVU120 w dawkach pomiędzy 75 mg a 110 mg. Na dzień 25 lipca 2022 r., 17 pacjentów było leczonych RVU120. Jeden z pacjentów uzyskał całkowitą odpowiedź, a u dziesięciu pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. U niektórych pacjentów nastąpiła redukcja liczby komórek nowotworowych w szpiku kostnym i poprawa stanu hematologicznego (wzrost poziomu hemoglobiny oraz liczby płytek krwi). Co istotne, RVU120 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa.

Dodatkowo, zbadano efektywność farmakodynamiczną RVU120 u pacjentów z AML i HR-MDS, mierząc zmiany w poziomach bezpośredniego biomarkera – pSTAT5. W trakcie eskalacji dawek zaobserwowano zahamowanie markera pSTAT5 na poziomie przekraczającym 50%. Na bazie założeń przedklinicznych, próg ten jest wystarczający do uzyskania wysokiej skuteczności w wybranych grupach pacjentów.

Szczegółowe i zaktualizowane wyniki badania planowane do zaprezentowania na konferencji ASH obejmują dane z badania 19 pacjentów i są zgodne z wynikami ujawnionymi na wcześniejszych konferencjach oraz w zapowiedzi prezentacji i potwierdzają potencjał terapeutyczny i bezpieczeństwo RVU120.

Po zakończeniu badania z dawką na poziomie 100 mg oraz po zapoznaniu się i omówieniu danych, rozpoczęto rekrutację do badania z dawką na poziomie 110 mg zgodnie z poleceniami FDA. W związku z tym, konieczne było przedłożenie poprawki do protokołu do zatwierdzenia przez komisje bioetyczne (ang. IRB, Institutional Review Board), co spowodowało opóźnienie w rekrutacji do tego badania. Zarząd Ryvu spodziewa się powrotu do wyższego poziomu rekrutacji w kolejnych kohortach. Przejście do fazy II badania klinicznego planowane jest na trzeci kwartał 2023 roku.

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.

Pierwszy pacjent w AMNYS-51 miał podane RVU120 w dawce 75mg 25 sierpnia 2021 roku. 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. Obecnie trwa badanie w dawce 175 mg podawanej co drugi dzień (EOD). Przejście do fazy II badania klinicznego planowane jest na drugi kwartał 2023 roku.

Kluczowe osiągnięcia w rozwoju klinicznym RVU120:

- **Podczas prezentacji posterowej na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (European Hematology Association Congress),** który odbył się w Wiedniu w czerwcu 2022 r., Ryvu przedstawiło dane z trwającego badania fazy 1b eskalacji dawki RVU120 u pacjentów z AML lub zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka (HR-MDS). Na dzień 26 maja 2022 roku, 16 pacjentów z 7 kohort otrzymało dawki leku. Wstępne dane wykazały korzystny profil bezpieczeństwa RVU120. Nie wystąpiły żadne DLT ani SAE związane z lekiem. Zaobserwowano istotne zmiany farmakodynamiczne fosforylacji STAT5 z maksymalnym zahamowaniem targetu na poziomie ok. 50%. Zaobserwowano znaczące klinicznie korzyści z monoterapii RVU120, z jedną remisją całkowitą (CR) i stabilizacją choroby z redukcją liczby blastów u kilku pacjentów, u których nie powiodło się wiele wcześniejszych linii terapii. Eskalacja dawki będzie kontynuowana.
- **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. 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 CLI120-001 (RIVER 51) u dwóch pacjentów, u których występowały mutacje DNMT3A i NPM1. Skuteczność przeciwnowotworowa RVU120 była związana z przeprogramowaniem transkryptomocznym i przywiązaniem do linii.

PROJEKTY PRZEDKLINICZNE ORAZ W FAZIE ODKRYCIA

Projekty z obszaru syntetycznej letalności

Program MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5

Spółka prowadzi obecnie kilka projektów z tego obszaru celujących w genetycznie zdefiniowane typy nowotworów litych i wykorzystują zjawisko syntetycznej letalności (ang. synthetic lethality).

W najbardziej zaawansowanym projekcie z obszaru syntetycznej letalności realizowanym w Spółce prowadzone prace skupiają się na nowotworach litych z delecją genu metabolicznego MTAP, która występuje w 10-15% wszystkich nowotworów ludzkich. Delecja MTAP skutkuje masywną akumulacją metyloioadenozyny (MTA) w komórkach. MTA w wysokich stężeniach jest bardzo selektywnym inhibitorem metylotransferazy PRMT5, kompetycyjnym 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. Prowadzone w 2022 r. prace skupiały się ekspansji głównej serii chemicznej, a ich głównym celem było zweryfikowanie słuszności koncepcji *in vivo* (proof of concept), co umożliwiłoby nominację kandydata przedklinicznego w 2023 roku. W Q3 2022 r. kontynuowano prace 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 farmakokinetyki u gryzoni (konieczne do charakterystyki farmakologicznej i toksykologicznej). Dalsza optymalizacja umożliwiła wybór kolejnych związków do syntezy w większej skali i testów skuteczności terapeutycznej w modelach zwierzęcych.

Najnowsze wyniki dotyczące rozwoju MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5, podsumowanie postępu optymalizacji oraz profil wczesnego związku wiodącego, razem z wynikami *in vivo* w modelu mysim pokazujące zahamowanie wzrostu guza oraz biomarkerów farmakodynamicznych w guzach z delecją MTAP zostały zaprezentowane w październiku 2022 r. podczas sympozjum ENA (EORTC-NCI-AACR), w Barcelonie, w Hiszpanii. Publikacja dostępna jest na stronie pod linkiem: <https://ryvu.com/pl/inwestorzy-media/publikacje/>.

Program inhibitorów WRN

W kolejnym projekcie prace badawcze skupiają się na rozwoju pierwszych w swojej klasie małowcząsteczkowych inhibitorów helikazy WRN (Werner Syndrome helicase), enzymu należącego do

rodziny helikaz RecQ, który bierze udział w procesach związanych z utrzymaniem stabilności genomu, takimi jak: rekombinacja, replikacja i naprawa DNA. Pokazano, że zahamowanie aktywności helikazowej/ATPazowej białka WRN w komórkach nowotworowych z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI), prowadzi do upośledzenia żywotności tych komórek. Dlatego opracowanie inhibitorów WRN może okazać się przełomem w leczeniu nowotworów MSI, takich jak nowotwory jelita grubego, jajnika, trzonu macicy i żołądka.

Ryvu przeprowadziło kilka kampanii wysokoprzepustowych badań przesiewowych, które doprowadziły do wyselekcjonowania serii małowcząsteczkowych chemotypów hamujących aktywność WRN i charakteryzujących się zróżnicowanymi profilami fizykochemicznymi. Obszerne działania mające na celu walidację związków, doprowadziły wybrania kilku najbardziej obiecujących struktur chemicznych. W Q3 2022 główny nacisk położono na dalszej optymalizacji oraz ekspansji głównych serii chemicznych. Kontynuowano również dalszą walidację nowych struktur chemicznych w celu poszerzenia portfolio chemotypów celujących w helikazę WRN.

Nowe, nieujawnione cele

Oprócz dwóch ujawnionych projektów, Ryvu prowadzi obecnie wiele wewnętrznych inicjatyw skoncentrowanych na identyfikacji i walidacji nowych celów w obszarze syntetycznej letalności, z potencjałem opracowania leku first-in-class. Obecnie trwają prace nad walidacją kilku celów terapeutycznych zidentyfikowanych do tej pory. Na zaawansowanych etapach są też kampanie screeningu wysokoprzepustowego w celu identyfikacji aktywnych związków, tzw. „hit finding” dla dwóch z wyselekcjonowanych celi molekularnych. Na koniec Q3 obie kampanie znajdowały się na etapie walidacji związków aktywnych, gdzie potwierdzana jest porządana aktywność biologiczna i specyficzność z użyciem ortogonalnych metod biochemicznych i biofizycznych. Planowane jest włączenie do pipeline projektowego firmy celów terapeutycznych, dla których uda się zwalidować aktywne cząsteczki, co powinno nastąpić w 2023.

Odkrywanie celów

Od początku roku trwają prace nad wdrożeniem własnej innowacyjnej platformy do odkrywania celów biologicznych dla leków onkologicznych opartej o przesiewowe wyciszenia całego genomu w komórkach nowotworowych o zdefiniowanym genotypie. Metodyka na umożliwia wykrycie nowych celów biologicznych spełniających definicję synthetic lethality oraz innych kandydatów do terapii celowanych (np. białka będące driverami onkogennymi). Terapie te będą celować w stratyfikowane genetycznie populacje pacjentów w których genotyp guza istotnie zwiększa szanse odpowiedzi klinicznej. Platforma Ryvu umożliwia modelowanie wpływu mikrośrodowiska guza (warunki stresowe i hodowla 3D) oraz zastosowania komórek bezpośrednio wyizolowanych z guzów pacjentów (komórek pierwotnych) w screeningu wysokoprzepustowym. Platforma Ryvu jest obecnie stosowana do alteracji genomicznych (mutacji lub delecji genów) o potencjalnie największej niezaspokojonej potrzebie medycznej. Przewagę konkurencyjną względem firm konkurencyjnych daje platformie Ryvu zastosowanie modeli o zwiększonej wartości translacyjnej (komórki pierwotne) w wysokoprzesiewowych warunkach screeningu na skalę całego genomu.

Projekty z obszaru immunoonkologii

Program agonistów STING

Spółka prowadzi obecnie badania nad dwoma projektami: immunoaktywacji za pomocą agonistów STING oraz na inhibitorach HPK1, które mają dualny potencjał zarówno aktywacji odpowiedzi immunologicznej, jak i ochrony komórek układu odpornościowego przed immunosupresją.

Najbardziej zaawansowany projekt z zakresu immuno-onkologii skupia się na rozwoju małowcząsteczkowych agonistów STING (Stimulator of Interferon Genes). Białko to jest jednym z wewnątrzkomórkowych sensorów kwasów nukleinowych i odgrywa kluczową rolę w aktywacji odpowiedzi odpornościowej na własne, bądź pochodzące od patogenów DNA. Aktywacja ścieżki sygnałowej STING prowadzi do produkcji interferonów typu I, mobilizacji układu odpornościowego oraz prezentacji neoantygenów nowotworowych przez komórki dendrytyczne, co umożliwia wzmocnienie odpowiedzi antynowotworowej ze strony limfocytów T.

Opracowane przez Ryvu związki są silnymi aktywatorami białka STING, których działanie przekłada się na wysoką aktywność w badaniach komórkowych oraz prowadzi do zahamowania wzrostu i regresji guzów w mysich syngenicznym modelach nowotworów. Zaawansowane profilowanie pozwoliło na zawężenie listy związków i finalnie na wybranie najbardziej obiecującego kandydata do badań przedklinicznych, zoptymalizowanego w celu osiągnięcia wysokiej aktywności w ludzkich komórkach układu odpornościowego przy jednoczesnym utrzymaniu dobrego profilu bezpieczeństwa.

W Q3 2022 Ryvu kontynuowało duży nacisk na zaawansowane badania z zakresu PK/PD umożliwiające ocenę strategii administracji a także wstępną ewaluację toksykologiczną wybranego związku. Prowadzone prace umożliwią zaprojektowanie i rozpoczęcie dalszych badań toksykologicznych z zakresu IND.

STING - współpraca z Exelixis

W ramach optymalizacji agonistów STING opracowanych przez Ryvu, spółka zidentyfikowała związki aktywne wyposażone w różnorodne grupy chemiczne umożliwiające łatwe połączenie z reaktywną grupą chemiczną. Taka modyfikacja pozwala na dalszy rozwój agonistów w postaci koniugatów przeciwciało-lek (ang. antibody-drug conjugates, ADC), gdzie przeciwciało umożliwia celowane dostarczanie aktywnego agonisty STING. Duży potencjał związków opracowywanych przez Ryvu doprowadził do zawarcia wyłącznej umowy licencyjnej z firmą Exelixis. W ramach zawartej umowy Exelixis opracowuje koniugaty przeciwciało lek wykorzystując wiedzę ekspercką Ryvu na temat biologii białka STING oraz doświadczenie firmy Exelixis w zakresie inżynierii przeciwciał oraz technologii ADC.

Program inhibitorów HPK1

Drugi projekt z obszaru immunoonkologii koncentruje się na opracowaniu drobnocząsteczkowych modulatorów białka HPK1 (MAP4K1), biorącego udział w kaskadzie sygnalizacyjnej receptora TCR, pełniąc rolę negatywnego regulatora aktywacji limfocytów T. Zahamowanie aktywności kinazowej HPK1 prowadzi do fosforylacji białka adaptorowego SLP-76, które w wyniku tej modyfikacji podlega ubikwitynacji, a następnie degradacji. W ten sposób szlak przekazania sygnału ulega przerwaniu, co skutkuje aktywacją komórek układu odpornościowego, co może mieć wpływ na zwiększoną efektywność w rozpoznawaniu i eliminowaniu komórek nowotworowych. Dotychczasowym

rezultatem projektu są związki o wysokiej selektywności na kinazę HPK1, stabilności metabolicznej i aktywności *in vivo* w modelu mysim na selektywne biomarkery farmakodynamiczne. Jednocześnie główna seria chemiczna i związek wiodący wymaga dalszej poprawy parametrów bezpieczeństwa związanych z potencjalnym ryzykiem kardiotoxyczności oraz zwiększenia okna terapeutycznego.

INNE PROJEKTY

Oprócz powyższych prac, Emitent prowadzi również inne projekty badawczo-rozwojowe w ramach zaprezentowanych obszarów terapeutycznych. Szczegóły i aktualny postęp prac w obrębie pozostałych inicjatyw badawczych objęty jest tajemnicą handlową. Trwają również współprace na podstawie umów partnerskich z Galapagos i Merck KGaA. Ryvu posiada również akcje w spółce NodThera. Biorąc pod uwagę stan realizacji tych programów, inwestycje oraz warunki umów partnerskich, Spółka nie spodziewa się istotnego wpływu tych projektów na cenę akcji Spółki.

2.2. Istotne zdarzenia Q3 2022

A) W trakcie okresu sprawozdawczego

Doręczenie pozwu o zapłatę w związku z budową Centrum Badawczo Rozwojowego

W dniu 19 stycznia 2022 r. Emitent poinformował, że Spółce został doręczony pozew o zapłatę wniesiony do Sądu Okręgowego w Krakowie przez Wykonawcę w związku z realizacją umowy na wykonanie robót budowlanych w ramach generalnego wykonawstwa inwestycji pn.: "Budowa Centrum Badawczo-Rozwojowego Innowacyjnych Leków Selvita S.A." ("Kontrakt"). Wykonawca dochodzi pozwem 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.

Spółka kwestionuje zasadność roszczeń wskazanych w pozwie Wykonawcy zarówno co do zasady, jak i co do wysokości. Spółka podejmie odpowiednie kroki prawne zmierzające do ochrony jej interesów w związku z dochodzonymi przez Wykonawcę roszczeniami.

Wcześniej, w dniu 24 września 2021 r., Emitent złożył pozew przeciwko Mota-Engil Central Europe S.A. z siedzibą w Krakowie o zapłatę kwoty 13.756.717,07 zł. Emitent pozwem dochodzi roszczeń związanych z umową na wykonanie robót budowlanych w ramach generalnego wykonawstwa. Całkowita wartość Kontraktu wyniosła 68.783.585,34 zł wraz z VAT.

Powołanie nowego Dyrektora ds. medycznych

Z dniem 1 lutego 2022 r. dr Hendrik Nogai objął stanowisko Dyrektora ds. medycznych. Będzie odpowiedzialny za badania kliniczne oraz wszelkie kwestie medyczne i regulacyjne związane z rozwojem platformy badawczej spółki. Dr Nogai jest dyplomowanym lekarzem medycyny w dziedzinie hematologii/onkologii i chorób wewnętrznych, z niemal 10-letnim doświadczeniem w opiece nad pacjentami i prowadzeniu badań podstawowych w różnych środowiskach akademickich,

w tym w szpitalu klinicznym Charité w Berlinie, w szpitalu uniwersyteckim Grosshadern w Monachium czy szpitalu uniwersyteckim w Augsburgu.

Praktykę zdobytą w obszarze klinicznym dr Nogai łączy z 17-letnim doświadczeniem branżowym, w tym w zakresie doradztwa biznesowego dla Mercer Management Consulting/Oliver Wyman, doradztwa medycznego dla Nordic Biotech Capital ApS, a także zajmując stanowiska kierownicze w firmie Bayer AG, gdzie ostatnio pełnił funkcję Vice President, Global Development Leader NTRK program.

Konferencja AACR 2022 Annual Meeting

W trakcie konferencji Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem: AACR Annual Meeting, która odbyła się w dniach 8-13 kwietnia 2022 r. w Nowym Orleanie, w Stanach Zjednoczonych, Spółka zaprezentowała najnowsze wyniki projektów onkologicznych: RVU120 (SEL120), rozwijającego selektywny inhibitor kinaz CDK8/19 jako skuteczną terapię w leczeniu nowotworów hematologicznych i guzów litych, a także projektu rozwijającego MTA – kooperacyjne inhibitory PRMT5, jako terapię syntetycznie letalną w leczeniu nowotworów z delecją genu MTAP.

Szczegóły prezentacji posterowych:

- **Tytuł:** *RVU120, a selective CDK8/CDK19 inhibitor, demonstrates efficacy against hormoneindependent breast cancer cells in vitro and in vivo*
Numer abstraktu: 2647
- **Tytuł:** *Discovery of novel MTA-cooperative PRMT5 inhibitors as a targeted therapeutic for MTAP deleted cancers*
Numer abstraktu: 1117
- **Tytuł:** *Trials in Progress – RVU120 SOL-021: An open-label, single agent, Phase I/II trial of RVU120 (SEL120) in patients with relapsed/refractory metastatic or advanced solid tumors*
Numer abstraktu: 8023

Konferencja ASCO 2022 Annual Meeting

Podczas konferencji Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej: ASCO Annual Meeting, która odbyła się w dniach 3-7 czerwca 2022 roku w Chicago, w Stanach Zjednoczonych, Spółka przedstawiła najnowsze wyniki projektów onkologicznych: RVU120 (SEL120), rozwijającego selektywny inhibitor kinaz CDK8/19 jako skuteczną terapię w leczeniu nowotworów hematologicznych i guzów litych (abstrakt), a także SEL24, selektywnego inhibitora kinaz PIM/FLT3, rozwijanego przez Grupę Menarini (prezentacja posterowa).

Szczegóły abstraktów:

- **Tytuł:** *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*
Tytuł sesji posterowej: Hematologic Malignancies—Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, and Allotransplant
Numer abstraktu: 7024
- **Tytuł:** *Phase I/II trial of RVU120 (SEL120), a CDK8/CDK19 inhibitor in patients with relapsed/refractory metastatic or advanced solid tumors*

Numer abstraktu (wyłącznie publikacja on-line): e15091

NodThera ogłasza postęp kliniczny w zakresie wiodących inhibitorów inflammasomu NLRP3 oraz wybór kandydata na nowy związek o działaniu przekraczającym barierę krew-mózg

W dniu 10 maja 2022 r. NodThera ogłosiła kluczowe postępy w całym portfolio. Główny kandydat kliniczny NodThera, NT-0796, wykazał pozytywne wyniki pośrednie w badaniu fazy 1 z pojedynczą dawką wzrastającą (SAD). Ponadto firma rozpoczęła dawkowanie u ludzi w badaniu fazy 1 drugiego wiodącego kandydata, NT-0249, i ogłosiła wybór trzeciego kandydata, NT-0527 - inhibitora inflammasomu NLRP3 o nowym składzie chemicznym.

Pozytywne wyniki części SAD badania fazy 1 z NT-0796 stanowią wczesny kliniczny dowód mechanizmu działania NT-0796 jako silnego inhibitora inflammasomu NLRP3. We wszystkich kohortach dawkowania NT-0796 był bezpieczny i dobrze tolerowany oraz wykazał się biodostępnością doustną i proporcjonalnym do dawki profilem farmakokinetycznym (PK). W tej części badania wykazano również zależny od dawki efekt farmakodynamiczny (PD) poprzez zdolność do obniżania poziomu IL-1 β i IL-18 w teście stymulacji NLRP3 ex vivo. Wyniki te potwierdzają kryteria do dalszego rozwoju NT-0796 i kontynuacji trwającej części badania fazy 1 z zastosowaniem dawki wielokrotnej (MAD), mającej na celu ocenę ekspozycji mózgu poprzez pobieranie próbek płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF).

Prezentacja najnowszych wyników projektów RVU120 oraz SEL24(MEN1703) podczas EHA Hybrid Congress 2022

W dniu 10 czerwca 2022 r., podczas Kongresu Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego (EHA), Emitent zaprezentował trzy postery pokazujące najnowsze dane kliniczne dla programu RVU120 (SEL120) z badania fazy 1b eskalacji dawki, prowadzonego u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS), jak również dane kliniczne z badania fazy 1/2 programu SEL24(MEN1703) u pacjentów z AML z mutacjami genów IDH1/2.

W ocenie Zarządu Spółki, dane kliniczne zaprezentowane podczas EHA 2022 wskazują na skuteczność RVU120 jako monoterapii oraz na trwałe korzyści w terapii pacjentów, którzy aktualnie posiadają nieliczne możliwości leczenia, jak również potwierdzają hipotezę odpowiedzi na terapię w molekularnie zdefiniowanej podgrupie pacjentów z mutacjami w genach DNMT3A i NPM1. W oparciu o zachęcające wyniki badań, Spółka planuje kontynuację eskalacji dawki i dalszy rozwój kliniczny RVU120 zarówno w subpopulacji pacjentów wyselekcjonowanych w oparciu o biomarkery predykcyjne, jak również w szerszej grupie pacjentów cierpiących na AML.

Szczegóły prezentacji posterowych:

RVU120, inhibitor kinaz CDK8/19

- **Tytuł abstraktu:** *Preclinical and Clinical Signs of RVU120 Efficacy, a Specific CDK8/19 Inhibitor in DNMT3A Mutation Positive AML and HR-MDS*

Numer abstraktu: #P450

W ramach sesji posterowej zaprezentowano wstępne wyniki badania przeprowadzanego w pierwszych siedmiu kohortach pacjentów, u których RVU120 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa i przewidywalny profil farmakokinetyczny (PK).

Na dzień 26 maja 2022 r., 16 pacjentów z AML lub HR-MDS otrzymało dawki leku (w tym 5 z nich wciąż jest w trakcie leczenia) z medianą trzech poprzednich linii leczenia.

W trakcie prowadzonego badania zaobserwowano znaczące korzyści kliniczne z zastosowania RVU120 w monoterapii w dawkach, które nie wymagały pełnej inhibicji celu molekularnego, z jedną całkowitą remisją (ang. complete remission, CR) oraz stabilną postacią choroby i zredukowaną liczbą blastów u kilku pacjentów, u których nie powiodło się leczenie wcześniejszymi metodami i mają niekorzystne rokowania:

- Całkowita remisja (CR) u pacjenta z AML z mutacjami w genach FLT3/DNMT3A/NPM1
- Stabilna postać choroby u pacjenta z HR-MDS z mutacjami genu DNMT3A pozostającego w badaniu ponad 18 miesięcy; znaczne zmniejszenie liczby transfuzji czerwonych krwinek w różnych przedziałach czasowych
- Trzech dodatkowych pacjentów ze stabilną postacią choroby i zredukowaną liczbą blastów

• **Tytuł abstraktu:** *CL120-001 Phase1b Dose Escalation Study of RVU120 in Patients with AML or High-Risk MDS Safety and Efficacy Data Update*

Numer abstraktu: #P501

Prezentowane dane przedkliniczne wykazują znaczącą skuteczność przeciwnowotworową RVU120 w komórkach AML pochodzących od pacjentów (ang. patient derived cells, PDCs) z mutacjami w genach DNMT3A i NPM1. Częstkowe wyniki trwającego badania fazy pierwszej (NCT04021368), wskazują na odpowiedź kliniczną u pacjenta z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (r/r AML) z mutacjami w genach DNMT3A oraz NPM1, u którego nastąpiła całkowita remisja. Obserwowana kliniczna skuteczność przeciwnowotworowa RVU120 była powiązana ze zmianami transkrypcyjnymi i efektywną inhibicją ekspresji genów homeoboksowych (ang. homeobox genes). Represja genów homeoboksowych potwierdza specyficzną, celowaną aktywność RVU120. Obecnie prowadzone są dalsze badania molekularne, których celem jest potwierdzenie mechanizmu działania oraz predykcyjnych markerów wrażliwości u większej liczby pacjentów z AML.

SEL24 (MEN1703), dualny inhibitor PIM/FLT3

• **Tytuł abstraktu:** *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*

Numer abstraktu: #P520

Partner Ryvu, Grupa Menarini, przedstawiła zaktualizowane dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności programu SEL24 (MEN1703), dualnego inhibitora PIM/FLT3, pochodzące z dodatkowej ekspansji kohorty badania DIAMOND-01 prowadzonego wśród pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacjami w genach IDH1/2.

Na dzień 21 kwietnia 2022 r., do badania na etapie ekspansji kohorty, włączono 25 pacjentów z AML z mutacjami w genach IDH1/IDH2. SEL24 (MEN1703) był dobrze tolerowany, bez konieczności przerwania podawania związku oraz bez zgonów z powodu działań niepożądanych związanych

z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAEs). Zaobserwowano obiecującą skuteczność, z ogólnym odsetkiem odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rates, ORR) oraz remisją całkowitą (ang. complete remission, CR)/ remisją całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. complete remission with incomplete haematological recovery, CRi)/ remisją całkowitą z częściową regeneracją hematologiczną (ang. complete remission with partial hematologic recovery, CRh) na poziomie 13% dla kohorty IDHm, co jest wynikiem zbliżonym do innych leków stosowanych jako monoterapia wśród pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową.

W oparciu o te dane SEL24 (MEN1703) może być odpowiednią terapią dla grupy pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją w IDH. Planowane są dalsze badania kliniczne potwierdzające potencjał SEL24 (MEN1703) w różnych populacjach pacjentów z AML.

Zawarcie wyłącznej umowy licencyjnej ze spółką z Exelixis Inc. w celu opracowania nowatorskich terapii przeciwnowotworowych opartych na agonistach STING

W dniu 6 lipca 2022 r. Spółka zawarła wyłączną umowę licencyjną ("Umowa") ze spółką Exelixis Inc. z siedzibą w Alameda, Kalifornia ("Exelixis"). Celem Umowy jest opracowanie nowatorskich terapii celowanych, wykorzystujących opracowaną przez Ryvu technologię STING (STimulator of INterferon Genes).

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-przeciwciąło (ang. antibody-drug conjugate, ADC) oraz doświadczenia w opracowywaniu terapii onkologicznych i ich komercjalizacji. Exelixis zamierza włączyć małowcząsteczkowe związki Ryvu do bioterapeutycznych terapii celowanych, takich jak koniugaty lek-przeciwciąło. Ryvu zapewni wsparcie eksperckie oraz swój know-how na wczesnym etapie badań a po wyłonieniu każdego kandydata klinicznego Exelixis, będzie odpowiadał za jego rozwój i komercjalizację. Ryvu zachowa również wszelkie prawa do rozwoju i komercjalizacji swojego portfolio samodzielnych małowcząsteczkowych agonistów STING.

Zgodnie z warunkami Umowy, Spółka otrzymała od Exelixis płatność z góry w wysokości 3 mln USD (14,038,800 PLN przeliczone po kursie średnim NBP z dnia 6 lipca 2022 r. 1 USD = 4,6796 PLN) w zamian za udzielenie licencji na określone prawa do małowcząsteczkowych agonistów STING opracowanych przez Spółkę. Ryvu będzie również uprawnione do otrzymania środków na pokrycie prac badawczych po uzgodnieniu przez strony Umowy planu rozwoju, a także dodatkowych 3 mln USD (14,038,800 PLN przeliczone po kursie średnim 1 USD = 4,6796 PLN) za osiągnięcie nieodległych kamieni milowych dotyczących postępów prac badawczych, dwucyfrowych kamieni milowych po nominacji pierwszego kandydata klinicznego oraz , dalszych płatności za osiągnięcie kamieni milowych w zakresie rozwoju, dopuszczenia na rynek i komercjalizacji, a także równolegle Spółka uprawniona jest do jedno- do niskich dwucyfrowych tantiem od rocznej sprzedaży netto wszystkich produktów, które zostaną z powodzeniem skomercjalizowane w ramach współpracy stron. Łącznie Ryvu jest uprawnione do otrzymania płatności o łącznej wartości nieco ponad 400 mln USD (1,871,840,000 PLN przeliczone po kursie średnim 1 USD = 4,6796 PLN) za osiągnięcie kamieni milowych na etapach rozwoju, dopuszczenia na rynek i komercjalizacji, za każdy potencjalny produkt opracowany w ramach Umowy.

Zarząd pragnie podkreślić, że wysokość przychodów, które Spółka faktycznie uzyska z tytułu Umowy, zależeć będzie od postępu badań naukowych oraz badań klinicznych, powodzenia procesu

rejestracyjnego oraz poziomu przychodów z tytułu sprzedaży potencjalnego leku osiągniętych przez Exelixis lub ich partnerów.

Zmiany w Zarządzie Ryvu Therapeutics S.A

W dniu 25 lipca Rada Nadzorcza Spółki powołała Pana Vatnaka Vat-Ho oraz Dr. Hendrika Nogai w skład Zarządu Spółki ze skutkiem na dzień 1 sierpnia 2022 r.

Pan Vatnak Vat-Ho pełni funkcję Chief Business Officer w Ryvu od kwietnia 2021 roku. Pan Vat-Ho jest odpowiedzialny za szeroki obszar działań związanych z rozwojem korporacyjnym i biznesowym Ryvu, w tym strategiczne pozycjonowanie Spółki na rynku, rozmowy partneringowe, zarządzanie projektami współprac naukowych oraz relacje z inwestorami.

Dr Nogai objął stanowisko Dyrektora Medycznego Ryvu w styczniu 2022 roku. Dr Nogai odpowiedzialny jest za badania kliniczne oraz wszelkie kwestie medyczne i regulacyjne związane z rozwojem projektów klinicznych Spółki.

Zawarcie umowy finansowania z Europejskim Bankiem Inwestycyjnym

W dniu 16 sierpnia 2022 r. Spółka zawarła z Europejskim Bankiem Inwestycyjnym ("EBI") umowę finansowania ("Umowa") w ramach programu Europejskiego Funduszu na rzecz Inwestycji Strategicznych, który ma na celu zapewnienie finansowania projektów o dużej wartości społecznej i gospodarczej, przyczyniających się do realizacji celów polityki UE. W ramach Umowy EBI zobowiązało się do udzielenia Spółce kredytu w maksymalnej wysokości 22,000,000 EUR (103,241,600 PLN przeliczone po kursie średnim Narodowego Banku Polskiego z dnia 16 sierpnia 2022 r. 1 EUR = 4.6928 PLN).

Celem Umowy jest wsparcie rozwoju cząsteczki RVU120, wysoce selektywnego, podawanego doustnie wiodącego kandydata klinicznego Ryvu badanego u pacjentów z nawrotną lub oporną na leczenie postacią ostrej białaczki szpikowej (AML) lub z zespołem mielodysplastycznym (MDS) oraz w guzach litych (w fazach 2/3), a także wsparcie innych projektów Spółki znajdujących się na wczesnych etapach rozwoju. Finansowanie w przeważającej części zostanie przeznaczone na pokrycie kosztów związanych z wydatkami na badania kliniczne, niezbędne działania umożliwiające uzyskanie zgód regulacyjnych, wewnętrzne badania i rozwój związane z odkrywaniem leków oraz kosztów związanych z ochroną własności intelektualnej.

Finansowanie wypłacane będzie w trzech transzach: Transza A i B w wysokości 8,000,000 EUR każda oraz Transza C w wysokości 6,000,000 EUR. Transze mogą zostać wypłacone Spółce w okresie 36 miesięcy od daty podpisania Umowy. Spółka zobowiązana jest do spłaty każdej z wypłaconych transz w jednej racie po upływie 5 lat od jej uruchomienia. Oprocentowanie dla Transzy A wynosić będzie 3% w skali roku, dla Transzy B 2.7% w skali roku, a dla Transzy C 2.4% w skali roku. Odsetki od każdej transzy będą płatne w skali roku.

Wypłata każdej z transz uzależniona jest od spełnienia przez Spółkę warunków określonych w Umowie, dotyczących przede wszystkim rozwoju klinicznego związku RVU120. Wypłata Transzy A uzależniona jest od (a) dostarczenia przez Spółkę zgody na rozpoczęcie badania klinicznego II fazy, polegającego na określeniu dawki rekomendowanej dla II fazy (RP2D) dla RVU120 w badaniu guzów litych, w przypadku którego nie jest wymagana dodatkowa zgoda lub w badaniu AML/MDS odrębna zgoda na rozpoczęcie

badania II fazy; oraz (b) wyemitowania przez Spółkę na rzecz EBI warrantów subskrypcyjnych zgodnie z warunkami określonymi w umowie warrantowej, która zostanie zawarta pomiędzy EBI a Spółką. Warunkami wypłaty Transzy B są: (a) pomyślne rozpoczęcie badania klinicznego II fazy RVU120 w badaniu AML/MDS, w tym podanie pierwszej dawki pacjentowi (ang. First Patient Dosed); (b) rozwój co najmniej jednego projektu badawczego Spółki do etapu badań bezpośrednio poprzedzających wprowadzenie związku do fazy klinicznej (ang. IND-enabling studies) lub zawarcia umowy partneringowej dot. jednego z projektów badawczych Spółki o określonej minimalnej wartości transakcji; oraz (c) uzyskanie przez Spółkę dodatkowego finansowania w wysokości co najmniej równej kwocie wykorzystanej w ramach Transzy B, pochodzącego z innych źródeł finansowania np. z podwyższenia kapitału zakładowego lub grantów pochodzących spoza Unii Europejskiej, w okresie od czerwca 2022 r.. Transza C jest uzależniona od (a) postępu badania II fazy RVU 120 w AML/MDS w postaci rekrutacji co najmniej dziesięciu pacjentów; oraz (b) uzyskania przez Spółkę dodatkowego finansowania w wysokości co najmniej 10 mln EUR pochodzącego z obecnych lub przyszłych umów partneringowych lub umów o współpracę naukową w postaci płatności z góry, finansowania badań oraz płatności za kamienie milowe w okresie od 30 września 2021 r.

Dodatkowym wynagrodzeniem za Transzę A, Transzę B i Transzę C będzie wyemitowanie przez Spółkę na rzecz EBI warrantów subskrypcyjnych odpowiadających w sumie 2,5% w pełni wyemitowanego kapitału zakładowego Spółki ("Warranty"), które zostaną nieodpłatnie objęte przez EBI. Okres ważności Warrantów wynosi 10 lat, a EBI będzie miało prawo do wykonania Warrantów w momencie wymagalności Transzy A lub zdarzenia dobrowolnej lub obowiązkowej przedpłaty. Warunki emisji Warrantów zostaną uregulowane w umowie warrantowej, o której podpisaniu Spółka poinformuje odrębnym raportem bieżącym.

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

W dniu 19 sierpnia 2022 r. Spółka ogłosiła przyjęcie 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 przeznaczone 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.

Nadzwyczajne Walne Zgromadzenie

W dniu 19 września 2022 r. odbyło się Nadzwyczajne Walne Zgromadzenie Spółki, podczas którego akcjonariusze Spółki uchwalili upoważnienie Zarządu Spółki do podwyższenia kapitału zakładowego w ramach kapitału docelowego o nie więcej niż 3.386.246 zł, poprzez emisję w ramach kapitału docelowego nie więcej niż 8.465.615 akcji zwykłych na okaziciela oraz do wyłączenia, za zgodą Rady Nadzorczej, prawa poboru dotychczasowych akcjonariuszy Spółki w całości lub części.

Podstawowym celem upoważnienia Zarządu do podwyższenia kapitału zakładowego Spółki w ramach kapitału docelowego jest zapewnienie Spółce elastycznego instrumentu umożliwiającego stosunkowo szybkie i sprawne uzyskanie finansowania w drodze emisji nowych akcji. Kapitał docelowy pozwoli Spółce na szybsze aniżeli przy zwykłym trybie emitowanie i oferowanie akcji. Umożliwi to Zarządowi sprawne pozyskanie środków, które będą mogły zostać przeznaczone na finansowanie dalszego rozwoju Spółki, zgodnie z Planami Rozwoju Spółki na lata 2022-2024.

W ocenie Zarządu przyjęty w Spółce kapitał docelowy będzie służył jako narzędzie do dokapitalizowania Spółki w dogodnym momencie, uwzględniającym perspektywy biznesowe Spółki, aktualną cenę rynkową i popyt na akcje Spółki, jak również sytuację na rynkach finansowych, a w szczególności sytuację w branży biotechnologicznej. Upoważnienie Zarządu do podwyższenia kapitału zakładowego w ramach kapitału docelowego pozwoli dostosować wielkość emisji do finansowych potrzeb Spółki w danym momencie oraz pozyskiwać kapitał na optymalnych z punktu widzenia Spółki i jej Akcjonariuszy warunkach.

Zmiany Statutu Spółki wynikające z przyjętej uchwały upoważniającej Zarząd Spółki do podwyższenia kapitału zakładowego zostały zarejestrowane przez sąd rejestrowy w dniu 3 października 2022 r.

B) Po zakończeniu okresu sprawozdawczego

Podjęcie przez Zarząd Spółki uchwały w sprawie emisji akcji w ramach kapitału docelowego oraz zawarcie umów lock-up

W dniu 5 października Zarząd Spółki podjął uchwałę 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. Pozbawienie prawa poboru nastąpiło za zgodą Rady Nadzorczej Spółki.

Uchwała Zarządu przewiduje prawo pierwszeństwa dla dotychczasowych akcjonariuszy w obejmowaniu akcji serii J. Zgodnie z uchwałą Zarządu kapitał zakładowy Spółki został podwyższony o kwotę nie wyższą niż 1.905.869,60 zł, poprzez emisję nie więcej niż 4.764.674 nowych akcji zwykłych na okaziciela serii J o wartości nominalnej 0,40 zł.

Również w dniu 5 października zawarte zostały umowy o ograniczeniu w rozporządzaniu akcjami Spółki (lock-up agreement) ("Umowa") pomiędzy Prezesem Zarządu Spółki Panem Pawłem Przewięźlikowskim, Wiceprezesem Zarządu Spółki Panem Krzysztofem Brzózką "Akcjonariusze"), a Trigon Dom Maklerski S.A. z siedzibą w Warszawie ("Trigon"). Na mocy Umowy Akcjonariusze zobowiązali się, że w okresie 12 miesięcy od dnia przydziału akcji Spółki serii J ("Okres lock-up") nie będą dokonywać jakichkolwiek czynności rozporządzających akcjami Spółki posiadanymi przez Akcjonariuszy w dniu zawarcia Umowy, jak i nowymi akcjami Spółki, które zostaną ewentualnie objęte przez Akcjonariuszy w czasie trwania Okresu lock-up.

Prezentacja nowych wyników badań klinicznych oraz przedklinicznych dla programu RVU120 podczas 34. konferencji AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium

W dniu 26 października Ryvu zaprezentowało aktualne dane projektu RVU120 przedstawiające aktywność kliniczną oraz przedkliniczną wiodącego kandydata Spółki na lek w terapii nowotworowej, podczas 34. konferencji AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium.

W ramach posterów opublikowane zostały:

- zaktualizowane dane kliniczne dla programu RVU120 w nawrotowych/opornych na leczenie przerzutowych lub zaawansowanych guzach litych,
- dane przedkliniczne wskazujące potencjał RVU120 do wzmacniania cytotoksyczności komórek NK zależnej od przeciwciał terapeutycznych,
- najnowsze wyniki dla programu MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5.
- Najważniejsze wnioski w ocenie zarządu Spółki z przedstawionych posterów są następujące:
- Zaktualizowane dane z etapu eskalacji dawki badania fazy I/II RVU120 wskazują na stabilizację choroby u czterech pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi;
- Dobra tolerowalność RVU120 została potwierdzona we wszystkich badanych dawkach;
- Dane przedkliniczne wskazują na potencjał RVU120 w terapii skojarzonej z wieloma przeciwciałami terapeutycznymi;
- Dane przedkliniczne dla programu MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5 wskazują na skuteczność przeciwnowotworową związku oraz zaangażowanie celu w komórkach nowotworowych z delecją genu MTAP.

Szczegóły prezentacji posterowych:

Tytuł abstraktu: *“Phase I/II trial of RVU120, a CDK8/CDK19 inhibitor in patients with relapsed/refractory metastatic or advanced solid tumors”*

Prezentowane dane kliniczne wykazują korzystny profil bezpieczeństwa RVU120 u wszystkich 9 pacjentów włączonych do tej pory do badania przy dawkach na poziomie 75 mg, 100 mg i 125 mg. Po podaniu RVU120 u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę (ang. dose limiting toxicity, DLT), poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse event, SAE), lub działań niepożądanych (ang. adverse event, AE) stopnia trzeciego lub wyższego, związanych z leczeniem. Stabilizację choroby zaobserwowano u dwóch uprzednio intensywnie leczonych pacjentów; u jednego z nich, chorego na nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego, stabilizację choroby obserwowano przez 18 tygodni; u drugiego pacjenta, z nowotworem gruczołowotorbielowatym, stabilizacja choroby była obserwowana przez 33 tygodnie. Dwóch pacjentów czeka na pierwszą ocenę choroby po rozpoczęciu terapii RVU120. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była postępująca choroba (5 pacjentów). Jeden z pacjentów wycofał zgodę na dalsze uczestnictwo w badaniu, a 3 pacjentów jest w trakcie badania. W opinii Zarządu Spółki, dostępne dane uzasadniają kontynuację eskalacji dawki i dalszego gromadzenia danych klinicznych dla RVU120.

Tytuł abstraktu: *“RVU120, a small molecule inhibitor of CDK8/19 kinases, enhances rituximab-driven NK cells-mediated cytotoxicity both in vitro and in vivo”*

Dane przedkliniczne wykazują, że RVU120 w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20 (rytuksymab) powoduje zwiększenie poziomu cytotoksyczności komórek NK przeciwko liniom komórkowym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) in vitro oraz in vivo. Terapia skojarzona RVU120 z rytuksymabem była dobrze tolerowana i skutkowała całkowitymi regresjami guza in vivo. Badania te, zdaniem zarządu Spółki, wskazują na potencjał RVU120 w synergistycznym wzmacnianiu cytotoksyczności komórek NK (ADCC), co uzasadnia dalszy rozwój RVU120 w terapiach skojarzonych z wieloma przeciwciałami terapeutycznymi, w nowotworach krwi i guzach litych.

Tytuł abstraktu: “Discovery of novel MTA-cooperative PRMT5 inhibitors as targeted therapeutics for MTAP deleted cancers”

Ryvu zidentyfikowało serię MTA-kooperacyjnych inhibitorów PRMT5 o dobrych właściwościach fizykochemicznych, które blokują aktywność metylotransferazy PRMT5 w stężeniach nanomolowych. Otrzymanie hitu wsparte badaniami strukturalnymi, a następnie optymalizacja pozwoliły na szybką ekspansję i uzyskanie kilku generacji związków o nowatorskim IP, potwierdzonym efekcie na biomarker w komórkach oraz selektywności w liniach komórkowych z delecją genu MTAP. Związki Ryvu selektywnie hamują wzrost komórek nowotworowych z delecją MTAP w przedłużonej hodowli 3D. Badanie skuteczności *in vivo* związku wiodącego wykazało zahamowanie wzrostu guza w modelu MTAP -/-, któremu towarzyszyło zahamowanie proksymalnego biomarkera (PD).

Zapowiedź prezentacji danych klinicznych i translacyjnych dla RVU120 i SEL24 (MEN1703) podczas konferencji American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2022

W dniu 3 listopada 2022 r. Spółka poinformowała, że podczas nadchodzącej konferencji American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2022, która odbędzie się w dniach 10-13 grudnia 2022 r. w Nowym Orleanie, w Stanach Zjednoczonych, przedstawi najnowsze dane wskazujące na aktywność kliniczną i przedkliniczną RVU120, selektywnego inhibitora kinaz CDK8/19 oraz SEL24 (MEN1703), selektywnego inhibitora kinaz PIM/FLT3.

W ramach prezentacji posterowych, Spółka przedstawi zaktualizowane dane z badania klinicznego RVU120 fazy Ib, prowadzonego u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (R/R AML) lub zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS). Prezentacja danych obejmie dane efektywności i bezpieczeństwa terapii RVU120 w dawkach pomiędzy 75 mg a 110 mg. Na dzień 25 lipca 2022 r., 17 pacjentów było leczonych RVU120.

Jeden z pacjentów uzyskał całkowitą odpowiedź, a u dziesięciu pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Ponadto, w trakcie badania RVU120 wykazał korzystny profil bezpieczeństwa.

Dodatkowo, zbadano efektywność farmakodynamiczną RVU120 u pacjentów z AML i HR-MDS, mierząc zmiany w poziomach bezpośredniego biomarkera – pSTAT5. W trakcie eskalacji dawek osiągnięto ekspozycję, przy której obserwowano zahamowanie markera pSTAT5 na poziomie przekraczającym 50%. Na bazie założeń przedklinicznych, próg ten jest wystarczający do uzyskania wysokiej skuteczności w wybranych grupach pacjentów, tzw. super-responderów.

Podczas konferencji ASH 2022 licencjobiorca Spółki - Grupa Menarini, Ryvu oraz współpracujące grupy akademickie przedstawią przedkliniczne dane dla SEL24 (MEN1703), pierwszego w swojej klasie, doustnego, dualnego inhibitora kinaz PIM/FLT3. Terapia skojarzona SEL24 (MEN1703) z gilterytynibem (Xospata), 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) zostanie 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). W modelach przedklinicznych, SEL24 (MEN1703) indukuje cytotoksyczność linii komórkowych MM, zaburza tworzenie naczyń krwionośnych w komórkach śródbłonna szpiczaka i wycisza aktywność szlaków

sygnałowych istotnych dla przeżycia komórek szpiczaka. W opinii Zarządu, badanie to pokazuje potencjał terapeutyczny SEL24 (MEN1703) w MM bezpośrednio związany z hamowaniem kinaz PIM.

2.3. Zdarzenia nietypowe występujące w okresie sprawozdawczym

COVID-19

Pandemia COVID-19 trwała przez cały okres sprawozdawczy – od dnia 16 maja 2022 roku zniesiono stan epidemii, a zaczął obowiązywać stan zagrożenia epidemicznego, który w dniu opublikowania niniejszego raportu wciąż trwa. W związku z zaistniałą sytuacją Emitent wdrożył zalecane przez Główny Inspektorat Sanitarny oraz pozostałe instytucje państwowe instrukcje związane z postępowaniem w sytuacji zagrożenia epidemiologicznego, w tym związane z wdrożeniem pracy zdalnej oraz zapewnieniem bezpiecznych warunków pracy względem pracowników pracujących stacjonarnie. W kontaktach biznesowych Emitent wykorzystywał zdalne metody komunikacji. Emitent powołał również zespół roboczy składający się z przedstawicieli różnych komórek organizacyjnych, który ma na celu bieżące reagowanie na zmieniającą się sytuację i minimalizowanie negatywnych dla Emitenta skutków wynikających z rozprzestrzeniania się epidemii. W Spółce została również opracowana wewnętrzna polityka w zakresie przeciwdziałania rozprzestrzenianiu się koronawirusa oraz zalecanych działaniach mających na celu zapewnienie właściwego bezpieczeństwa i higieny pracy, obejmująca dostęp pracowników Spółki do rutynowych testów antygenowych. Polityki wewnętrzne są na bieżąco uaktualniane i dostosowywane do najnowszych wytycznych i zmieniających się warunków.

W okresie sprawozdawczym Emitent odnotował negatywny wpływ pandemii na postęp w dwóch prowadzonym przez siebie samodzielnie badaniach klinicznych: (i) badaniu RIVER-51 oraz (ii) badaniu AMNYS-51, co powiązane jest z ogólną tendencją światową, zgodnie z którą w okresie pandemii badania kliniczne eskalacji dawki zostały szczególnie dotknięte. W związku z pandemią COVID-19 ośrodki kliniczne znajdujące się w Polsce i USA, zaangażowane w badania nad RVU120, wprowadziły dodatkowe środki bezpieczeństwa i procesy zarządzania ryzykiem, które silnie wpłynęły na możliwości udziału pacjentów w badaniach klinicznych. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie AML, którzy często mają obniżoną odporność. Niektórzy pacjenci samodzielnie zdecydowali się ograniczyć kontakty z różnymi placówkami opieki zdrowotnej, aby zminimalizować możliwość ekspozycji na COVID-19, inni zaś nie byli w stanie uczestniczyć w badaniu z uwagi na zarażenie koronawirusem. W rezultacie możliwy do zaobserwowania był wpływ pandemii na rejestrację pacjentów.

W trzecim kwartale 2022 roku laboratoria badawczo-rozwojowe Emitenta operowały w optymalnej wydajności. Niewielka część pracowników biurowych Emitenta wciąż pracowała w systemie telepracy, co również mogło wpływać negatywnie na tempo realizowanych projektów. Aktualnie wpływ Covid-19 na działalność Ryvu jest bardzo ograniczony.

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 opisanym poniżej 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.

Emitent identyfikuje również ryzyko walutowe. 90% środków pieniężnych Emitenta jest denominowanych w PLN. Uzyskiwane granty również są denominowane w PLN, natomiast koszty badań klinicznych i zewnętrznych usług badawczo-rozwojowych są w większości denominowane w walutach obcych. Ryzyko to jest częściowo ograniczane przez oczekiwane, gwarantowane przychody z komercjalizacji projektów, które są denominowane w walutach obcych.

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) Colin Goddard – Członek Rady Nadzorczej
- 6) Jarl Ulf Jungnelius – Członek Rady Nadzorczej
- 7) Thomas Turalski – Członek Rady Nadzorczej

Komitet Audytu:

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

Komitet ds. Wynagrodzeń:

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

**Pan Vatnak Vat-Ho oraz Pan Hendrik Nogai weszli w skład Zarządu Spółki z dniem 1 sierpnia 2022 r.*

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 Zarządu i Rady Nadzorczej Ryvu Therapeutics S.A. na dzień przekazania Raportu

Imię i nazwisko akcjonariusza	Seria A*	Akcje zwykłe	Suma akcji	% kapitału zakładowego	Suma głosów	% głosów na WZ
Zarząd						
Paweł Przewięźlikowski	3 500 000	400 544	3 900 544	21,25%	7 400 544	33,03%
Krzysztof Brzózka		267 321	267 321	1,46%	267 321	1,19%
Kamil Sitarz		21 365	21 365	0,12%	21 365	0,10%
Vatnak Vat-Ho		18 500	18 500	0,11%	18 500	0,08%
Hendrik Nogai		9 000	9 000	0,05%	9 000	0,04%
Rada Nadzorcza						
Tadeusz Wesołowski (bezpośrednio)		92 975	92 975	0,51%	92 975	0,41%
Tadeusz Wesołowski (przez Augebit FIZ**)		1 039 738	1 039 738	5,66%	1 039 738	4,64%
Piotr Romanowski		331 000	331 000	1,80%	331 000	1,48%
Rafał Chwast		121 115	121 115	0,66%	121 115	0,54%
Thomas Turalski		20 100	20 100	0,11%	20 100	0,09%

*Akcje Serii A są uprzywilejowane w ten sposób, że jedna akcja daje prawo do dwóch głosów na WZ.

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

Akcje posiadane przez znaczących akcjonariuszy Spółki na dzień przekazania Raportu

Akcjonariusz	Suma akcji	% Akcji	Liczba głosów	% głosów
Paweł Przewięźlikowski	3 900 544	21,25%	7 400 544	33,03%
Bogusław Sieczkowski	825 348	4,50%	1 375 348	6,14%
Nationale Nederlanden OFE	1 530 980	8,34%	1 530 980	6,83%
Aviva OFE Aviva Santander	1 532 000	8,35%	1 532 000	6,84%

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, roczne skonsolidowane sprawozdanie finansowe Ryvu Therapeutics S.A. sporządzone zostało zgodnie z obowiązującymi zasadami rachunkowości oraz odzwierciedla w sposób prawdziwy, rzetelny i jasny sytuację majątkową i finansową Ryvu Therapeutics S.A. oraz jej wynik finansowy. Sprawozdanie Zarządu z działalności Ryvu Therapeutics S.A. zawiera prawdziwy obraz rozwoju i osiągnięć oraz sytuacji Ryvu Therapeutics S.A. w tym opis podstawowych zagrożeń i ryzyka.

6. POZOSTAŁE INFORMACJE

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

Emitent złożył w dniu 24 września 2021 roku pozew przeciwko Mota-Engil Central Europe S.A. z siedzibą w Krakowie o zapłatę kwoty 13.756.717,07 zł. Emitent pozewm dochodzi roszczeń związanych 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.

Mota-Engil wniosła pozew o zapłatę w związku z Kontraktem, który to pozew Spółka otrzymała w dniu 19 stycznia 2022 roku. Wykonawca dochodzi pozewm 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.

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 3,22% udziałów w pełni rozwodnionym kapitale zakładowym NodThera Inc.

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 badania klinicznego I/II fazy wiodącego programu RVU120 w ostrej białaczce szpikowej (AML) oraz zespole mielodysplastycznym (MDS)
- Rozwój kliniczny RVU120 w trwającym badaniu klinicznym I/II fazy w guzach litych
- Wsparcie rozwoju klinicznego II fazy programu SEL24/MEN1703 rozwijanego przez Menarini w IDH-mutated AML oraz potencjalnie innych wskazaniach
- Umocnienie pozycji Spółki w zakresie odkrywania i rozwoju nowych terapii onkologicznych i dostarczaniu kolejnych kandydatów na leki w zakresie projektów syntetycznej letalności
- Przeprowadzenie rozwoju przedklinicznego dla agonisty STING
- Podpisywanie umów partneringowych na wybrane programy wczesnej fazy ze spółkami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi, zapewniającymi synergistyczne kompetencje i zasoby dla działalności Emitenta.

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

W raportowanym okresie miała miejsce pandemia spowodowana Covid-19. Emitent opisał wpływ tego zdarzenia na działalność Spółki w opisie istotnych zdarzeń okresu sprawozdawczego.

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 30 sprawozdania finansowego.

Informacje o rezerwach i aktywach z tytułu odroczonego podatku dochodowego

Informacje o rezerwach i aktywach z tytułu odroczonego podatku dochodowego zostały opisane w nocie 10 sprawozdania finansowego.

Informacje o istotnych transakcjach nabycia i sprzedaży rzeczowych aktywów trwałych

Informacje o rzeczowych aktywach trwałych zostały opisane w nocie 13 sprawozdania finansowego.

Informacje o istotnym zobowiązaniu z tytułu dokonania zakupu rzeczowych aktywów trwałych

Informacje o zobowiązaniach z tytułu zakupu rzeczowych aktywów trwałych zostały opisane w nocie 37 sprawozdania finansowego.

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, nieuwjętych 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 notcie 40 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 notcie 38 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 22 listopada 2022 r.

Paweł Przewięźlikowski
Prezes Zarządu

Krzysztof Brzózka
Wiceprezes Zarządu

Kamil Sitarz
Członek Zarządu

Vatnak Vat-Ho
Członek Zarządu

Hendrik Nogai
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