

Plany Rozwoju Ryvu na lata 2022-2024

Planowana implementacja Kapitału Docelowego i wykorzystanie pozyskanych środków

19 sierpnia 2022

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

Kluczowe cele Ryvu na lata 2022-2024:

1. Projekty kliniczne (Clinical Development Pipeline):

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

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

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

3. Biznes:

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

1. Projekty kliniczne (Clinical Development Pipeline):

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

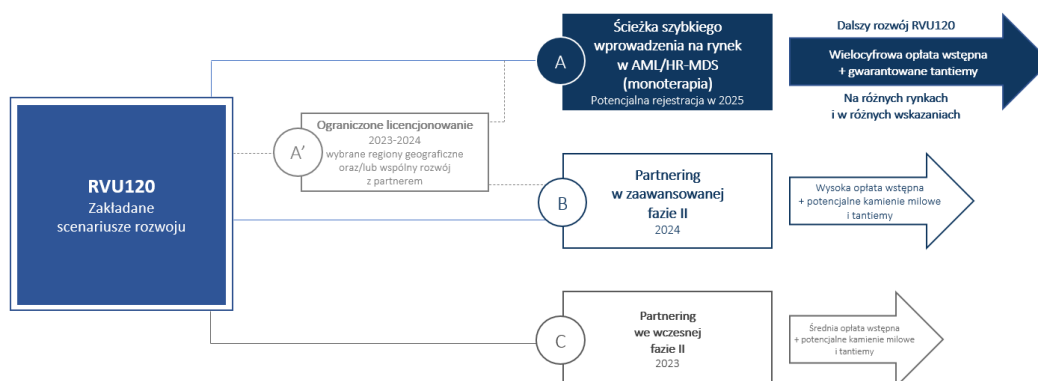
RVU120 jest wysoce selektywnym, pierwszym w swojej klasie inhibitorem CDK8/19, o szerokim potencjale w wielu wskazaniach, w tym hematologii i guzach litych. Związek jest obecnie badany w dwóch badaniach klinicznych: (i) fazie I u pacjentów z AML/HR-MDS, gdzie potwierdzono już wstępne sygnały korzyści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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Biznes:

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

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

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

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

Aktualne portfolio projektów Ryvu:

CLINICAL PROJECTS

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

DISCOVERY & PRECLINICAL PROJECTS

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

Budżet i finansowanie w okresie 2H 2022-2024

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

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

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

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

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

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

(2) na dzień 30 czerwca 2022;

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

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

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

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

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

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

Podsumowanie

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

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