

ORYZON



DIAGNOSTICS AND DRUGS FOR A BETTER WORLD
www.oryzon.com



I congreso Red Nacional *Biobancos*

Bilbao Octubre 2010

- La Evolución de la Industria de la Salud
- Los retos de la competitividad del sector/El papel de la empresa Biotecnológica española
- El papel de los Biobancos
- Riesgos y problemáticas

Carlos Buesa CEO Oryzon

ORYZON

➤ La Evolución de la Industria de la Salud

1. El declive del modelo del Blockbuster
2. Las necesidades crecientes de una población envejecida y con cada vez mayor esperanza de vida
3. El manejo farmacoeconómico en unas economías con recursos limitados y sometidas a una competencia creciente por los países emergentes



CÁNCER

Evolución histórica y tendencias

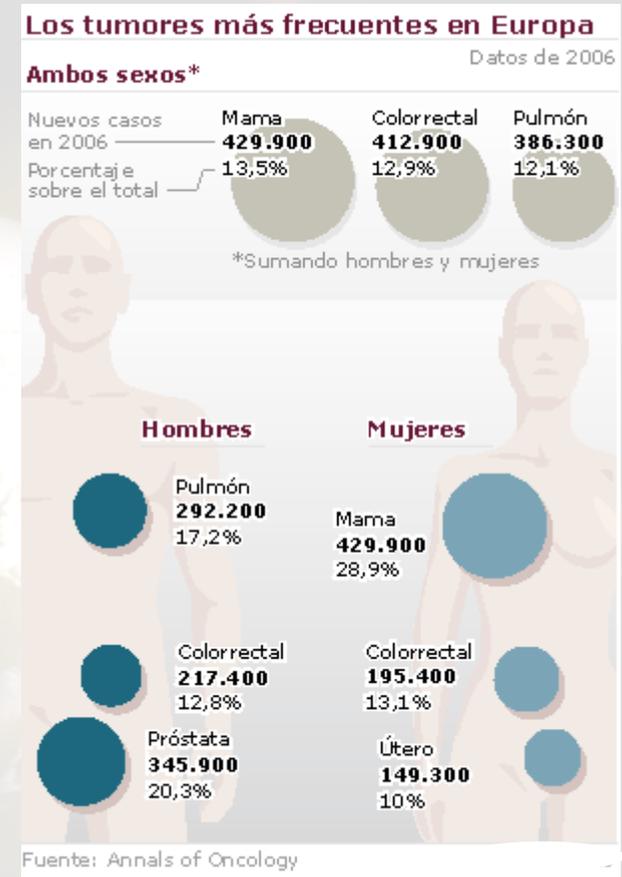
Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), veinte millones de nuevos casos de cánceres aparecerán cada año hacia el 2020

En Europa, el número de casos de cáncer ha crecido en 300.000 personas en los últimos dos años.

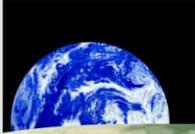
Las últimas estadísticas dadas a conocer por la IARC (*), indican que el envejecimiento de la población está detrás de este aumento de los nuevos diagnósticos: Se registran cada año más de dos millones de nuevos casos de cánceres. Cerca de un millón doscientos mil Europeos fallecen de cáncer cada año, siendo los cánceres pulmonares, rectocólicos y mamarios los tres cánceres más frecuentes.

Frenar el cáncer exige una amplia difusión de los conocimientos y tecnologías que permitan una prevención eficaz y terapias personalizadas.

La detección precoz de los 200 tipos de cánceres es vital para reducir la incidencia del cáncer



(* IARC: International Agency for Research on Cancer)



ORYZON

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Evolución histórica y tendencias

Las enfermedades neurodegenerativas se extienden a medida que aumenta el envejecimiento de la población

El número de personas mayores de 65 años crece progresivamente en los países desarrollados. Aproximadamente el 50% de las personas de más de 80 años sufren de una enfermedad neurodegenerativa crónica.

Entre ellas figuran afecciones como la enfermedad de Alzheimer, el derrame cerebral, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, el corea de Huntington, la demencia frontotemporal, las enfermedades priónicas y otras.

- **La enfermedad de Alzheimer (AD)** es la causa más frecuente de demencia senil con un 60-70% de todos los casos de demencia.

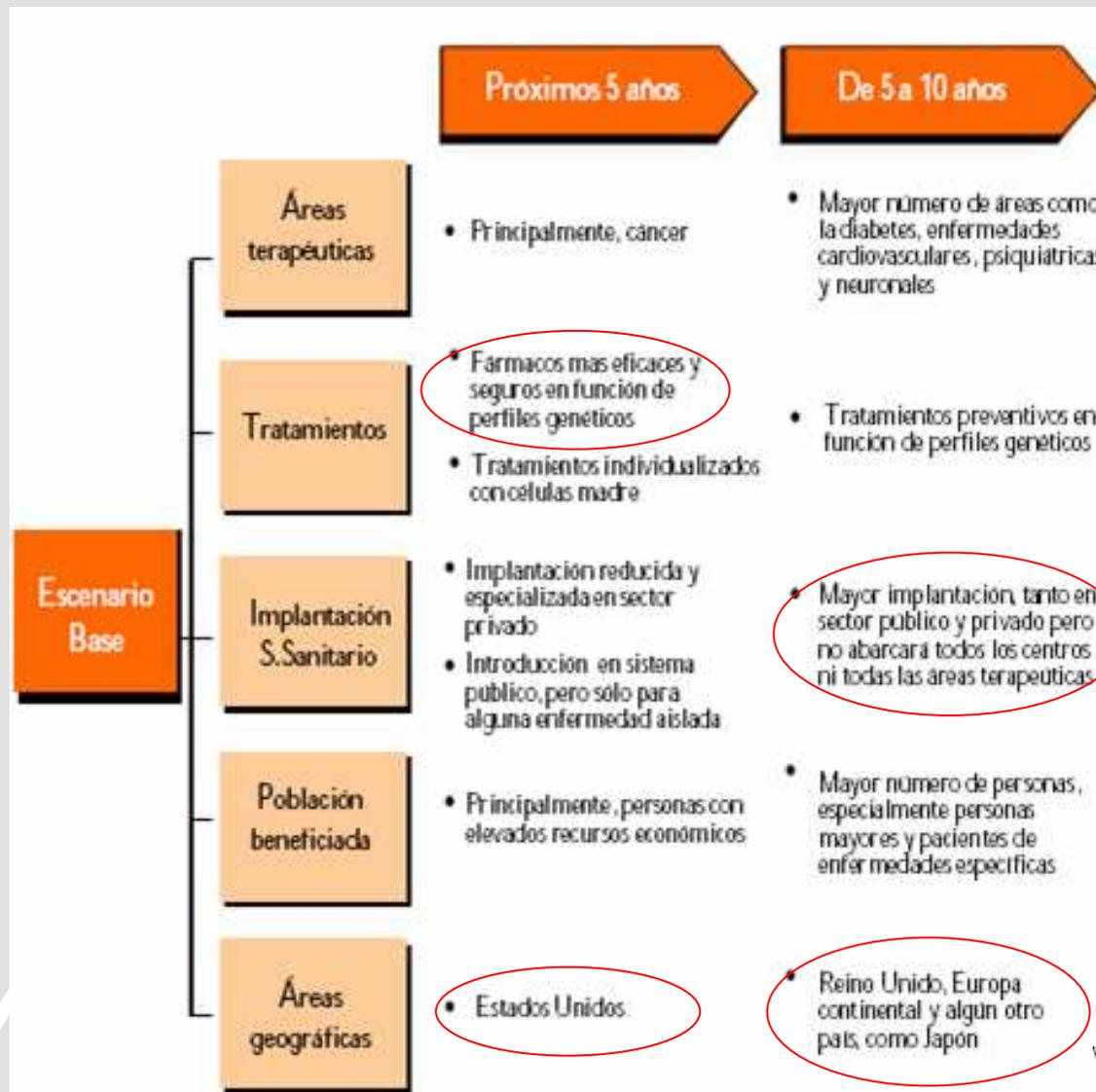
Su incremento es exponencial con el envejecimiento al duplicarse su prevalencia cada cinco años de edad. La prevalencia de AD se estima en 18,7 por 100 personas en el grupo de 75 a 84 años y en 53,8 en poblaciones de más de 85 años.

- **La incidencia del Parkinson** se estima en torno a 4,5-16/100.000 personas/año. No es frecuente antes de los 50 años de edad.

La incidencia aumenta con la edad, desde 5/100.000 en los grupos de edad de 45 a 49 años hasta 90/100.000 en los grupos de edad de mayores de 75 años

GRANDES TENDENCIAS DE MERCADO

La medicina personalizada constituirá una oportunidad para **las empresas biotecnológicas emergentes** que disponen de técnicas para el desarrollo de productos genómicos.



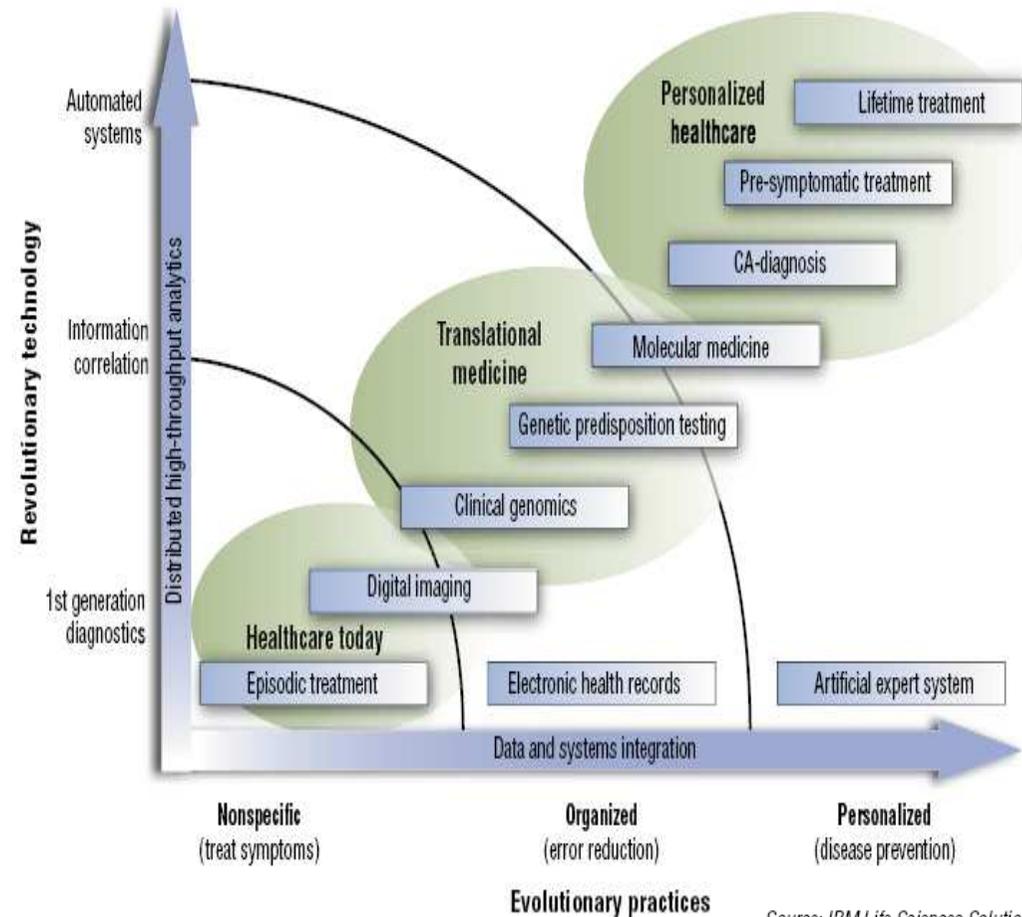
La medicina personalizada constituirá una oportunidad para las empresas tecnológicas, informáticas y de telecomunicaciones

La medicina personalizada requerirá además nuevas formas de conseguir, transmitir, almacenar y procesar información de un gran número de individuos y de parámetros biológicos



Las tecnologías de la información de telecomunicación y la nanobiotecnología tendrán un papel muy relevante en el mapa que se dibujará en los próximos años

Figure 1: Market trends and drivers: revolutionary technologies and evolutionary practices.



La industria española debe de aprovechar las oportunidades que genera los cambios de paradigmas

Pharma's Existing Strategies for Improving R&D Productivity

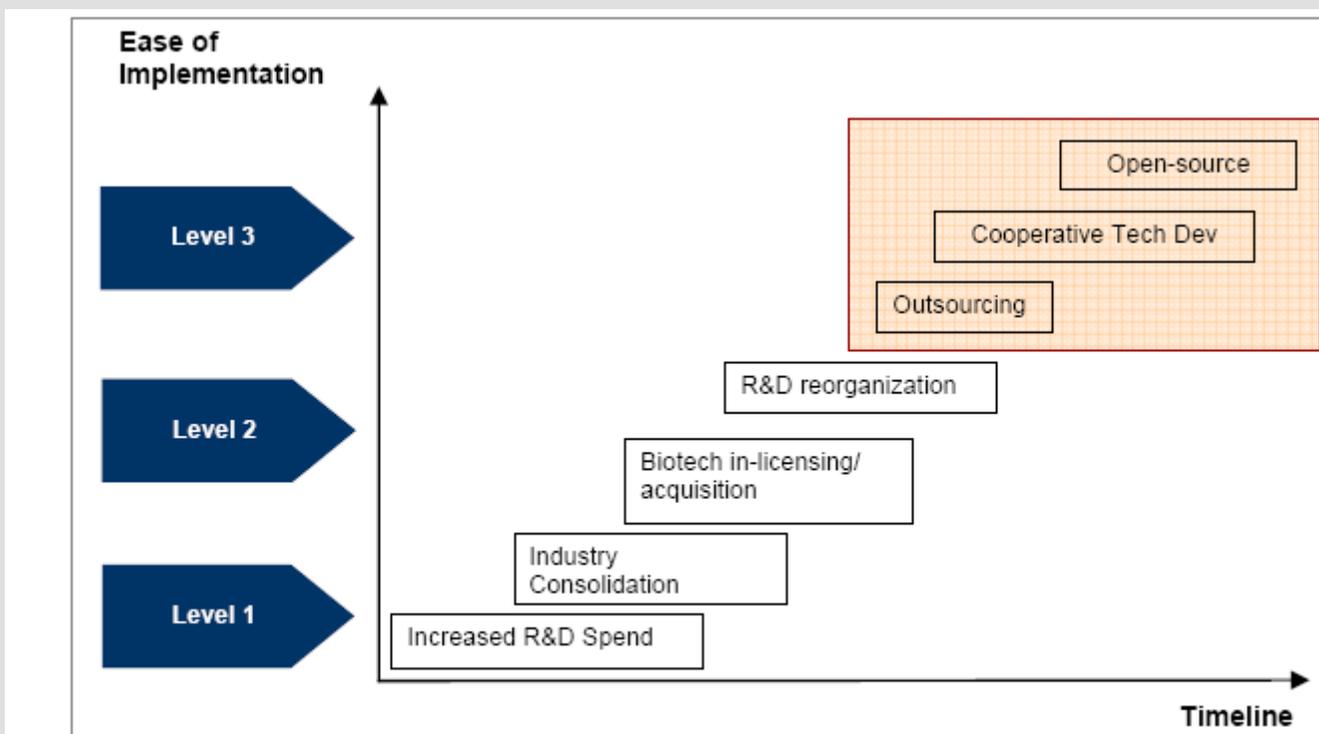
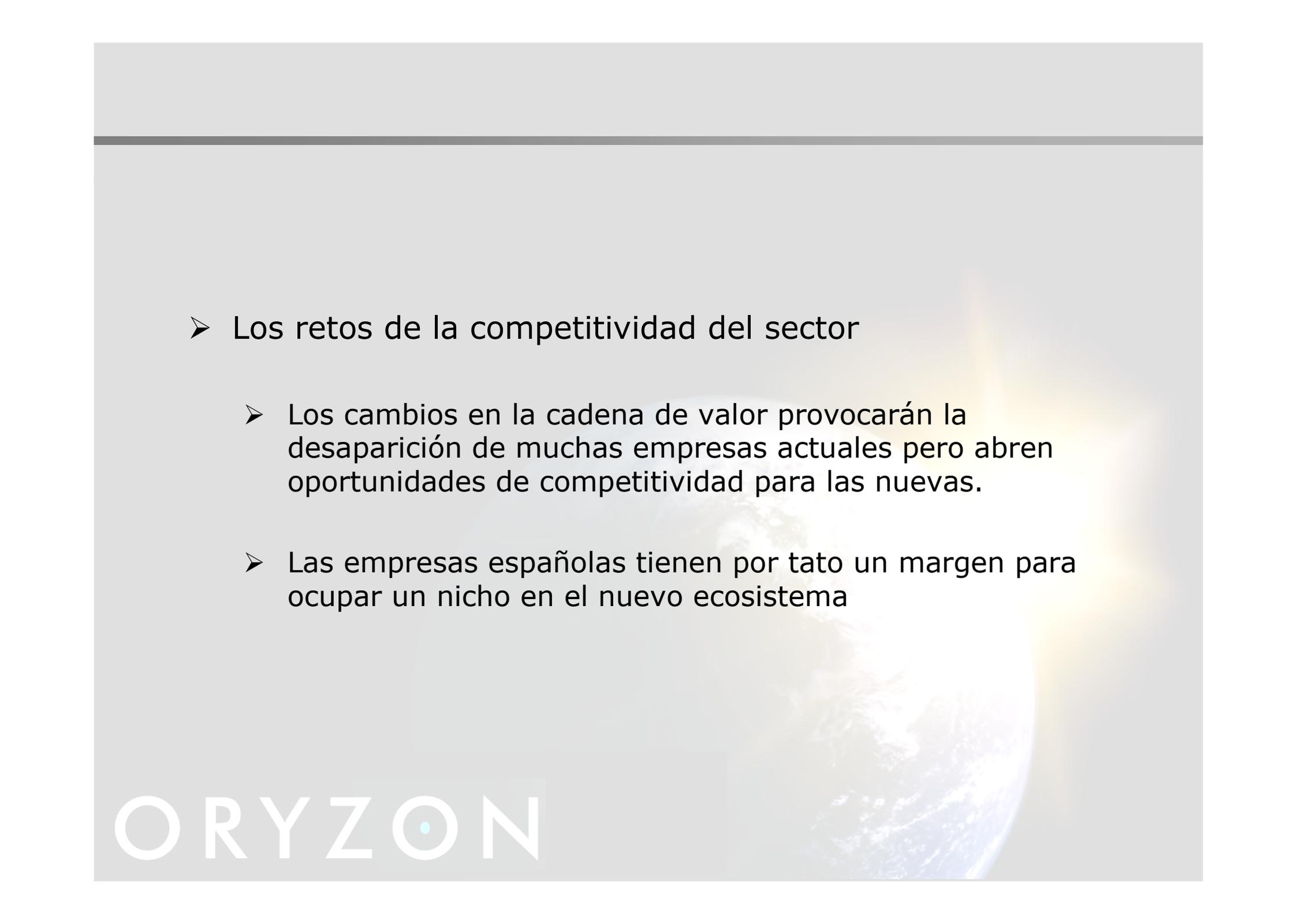


Figure 5 - Diagrammatic depiction of the different models of innovation; the three in the red box are emerging models at the horizon while the others have already been adopted by the industry.

Modified from: *The Innovation Gap in Pharmaceutical Drug Discovery & New Models for R&D Success* Hu et al. 2007; Kellogg School of Management

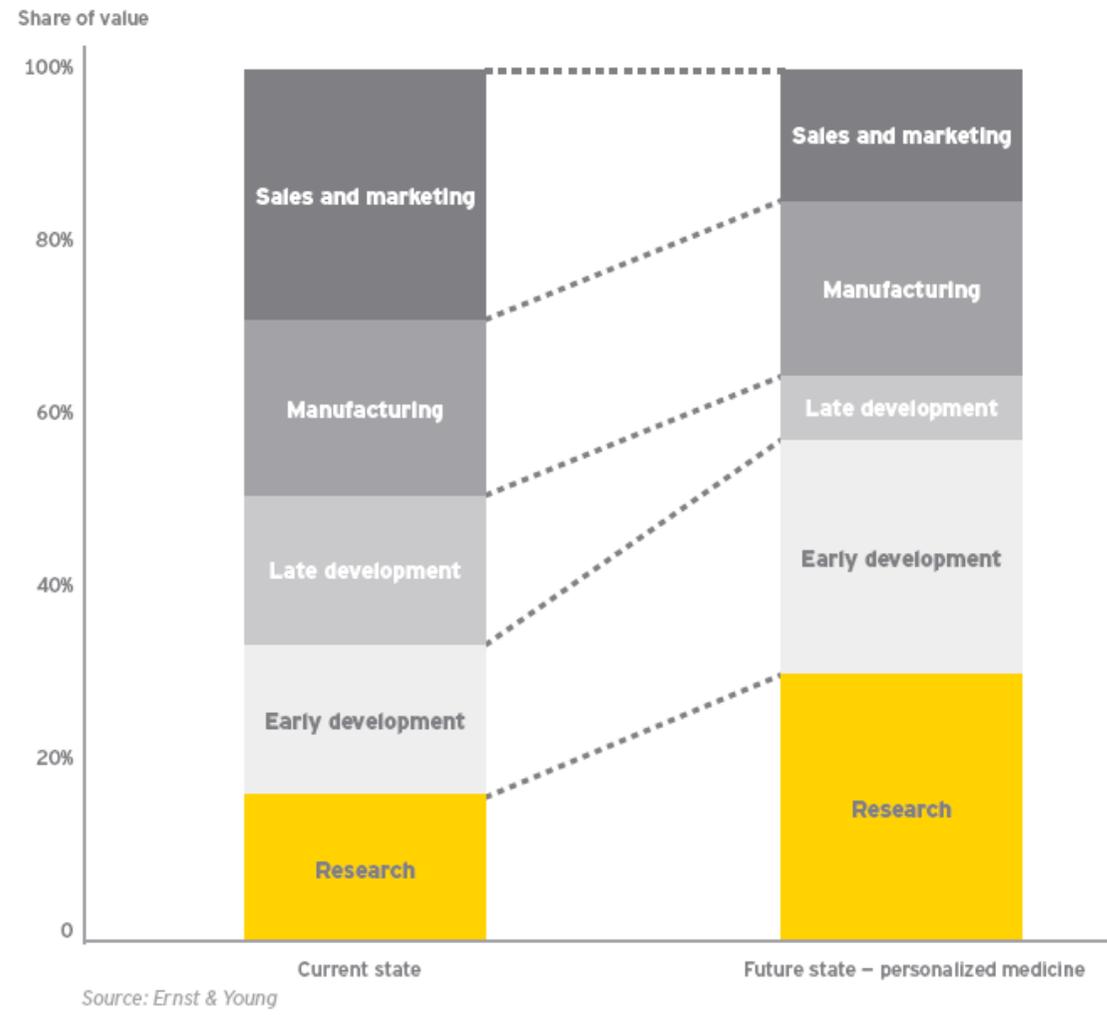
- 
- Los retos de la competitividad del sector
 - Los cambios en la cadena de valor provocarán la desaparición de muchas empresas actuales pero abren oportunidades de competitividad para las nuevas.
 - Las empresas españolas tienen por tanto un margen para ocupar un nicho en el nuevo ecosistema

increasing demands of the regulatory agencies

Need to assess genetic backgrounds

Need to demonstrate superiority

Personalized medicine redistributes value in the value chain



➤ El papel de los Biobancos

Un biobanco es un establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

En una medicina progresivamente personalizada y genómica, los biobancos juegan y jugarán aún más un papel clave en los nuevos descubrimientos

Genetic Association Information Network

The GAIN project was launched in 2006 by the Foundation for the NIH and its partners, to pursue a series of Genome-Wide Association Studies (GWAS) designed to identify specific points of DNA variation associated with the occurrence of a particular common disease.

Objectives:

- Develop genetic markers associated with disease
- Roughly 18,000 samples (patients)
- 300-500K SNPs per sample
- Open database at NCBI (dbGaP)

Partners:

- NIH
- Pfizer
- Affymetrix
- Perlegen Sciences
- Abbott
- The Broad Institute

Disease Areas:

- Schizophrenia
- Bipolar Disorder
- Major Depression
- Ischemic Stroke
- ADHD
- Psoriasis
- Diabetic Nephropathy
- Parkinsons Disease
- Age-Related Eye Disease

The Biomarkers Consortium

- A public-private partnership to accelerate the development and validation of biomarkers important.
- Consortium members include:
 - CMS, FDA, NIH
 - Numerous commercial partners, including: Pfizer, Merck, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, et al.
 - Numerous non-profit partners, including: American Cancer Society, ASCO, PhRMA, BIO, Academy of Molecular Imaging, et al.
- First selected project validation of FDG-PET for lung and lymphoma cancers.
 - Results expected to demonstrate accelerated drug approval cycles based on use of FDG-PET as a surrogate endpoint in trials

"One of our most pressing goals under the FDA's Critical Path Initiative is to improve developmental science and technology to deliver better diagnostics and more personalized treatments to patients more quickly and ultimately improve Outcomes. We believe the identification and use of biomarkers in drug development can have a catalytic impact on this mission."

- Andrew C. von Eschenbach, M.D., FDA Commissioner

ORYZON

From State of the world. Burrill&Co

Oryzon a R&D Focused Company



Oryzon is a BIOMARKER and TARGET DISCOVERY company with IVD & drug discovery programs for:

- Oncology and
- Neurodegenerative diseases

ORYZON



Oryzon at a Glance

- Venture backed from 2003
- >22 M € fresh cash-in achieved in 2008
- 5 M € income in 2007
- 6.7 M € in 2008
- 2200 m² labs
- HQ in Cornellà (BCN, ES)
- in PCB



ORYZON

Oryzon's Mission

to identify new genes and proteins so as to design and develop biotechnological products that improve people's health

Oryzon's Vision

Oryzon wants to become an international FIRST player for Pharma & Large Bio-Pharmaceutical companies by creating value-add in

Oryzon's Strategy

- ❖ Technology development
- ❖ Discovery of new BIO-Markers
- ❖ Development of new Diagnostic-Prgnostic and Theragnostic tools
- ❖ Development of New Therapies
- ❖ Oncology and Neurological focus
- ❖ CO-development strategy with International Partners

PREVENTIVE HEALTH

OUR GENE FACTORY:

High Level & Innovative Technological Platform

Based on proprietary HTS technology

Based on DNA chip technology

- ❖ Gene expression analysis
- ❖ Splice forms analysis
- ❖ Methylation events analysis
- ❖ SNP large scale detection
- ❖ High density mapping chips

Based on new PROTEOMIC processes and protein profiling

Based on new BIOINFORMATIC processes

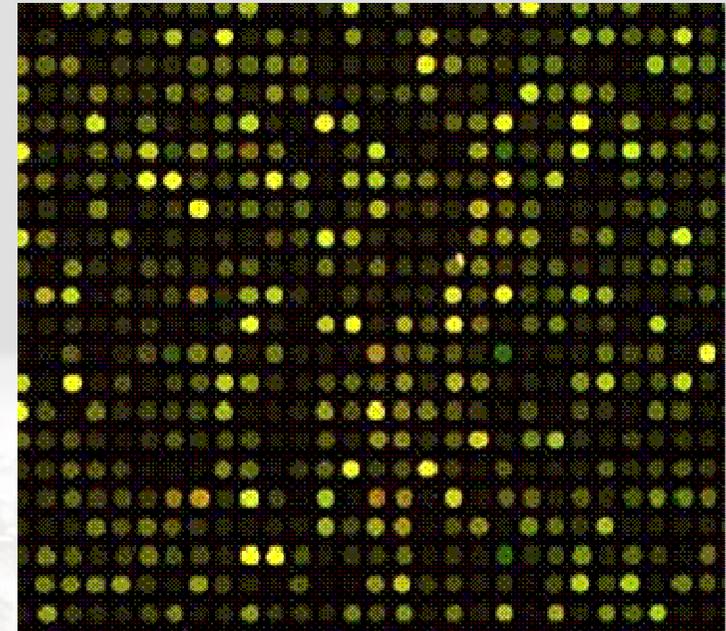
TETHYS™: A new bioinformatic tool for optimal oligo design

POLYPHEMUS A bioinformatic tools for optimal processing and interpretation of genomic data

ORYMOLD™: A new bioinformatic platform for gene discovery

Based on new GENETIC tools

- ORYSAMF a method to produce and analyze genetic variability



ORYZON

ORYZON

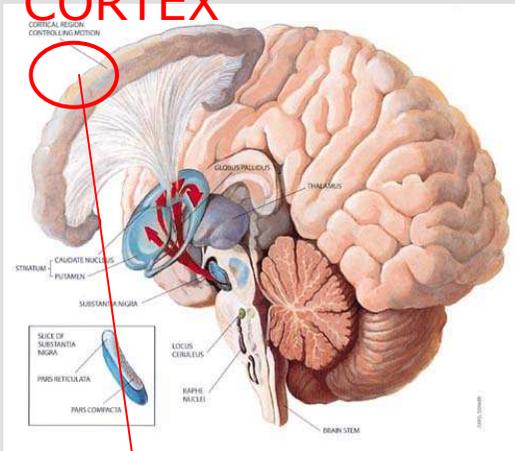


DIAGNOSTICS AND DRUGS FOR A BETTER WORLD
www.oryzon.com

Small Molecule Program in CNS

Identification of Biomarkers in neurodegenerative disorders

CORTEX

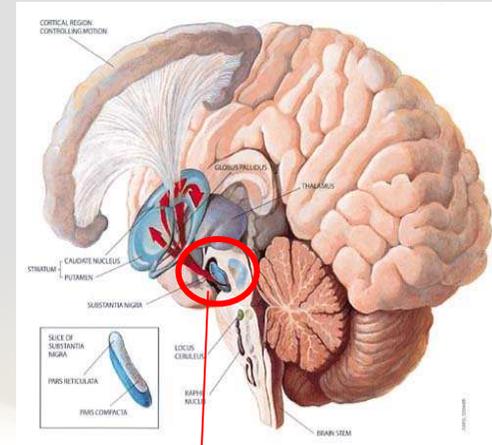
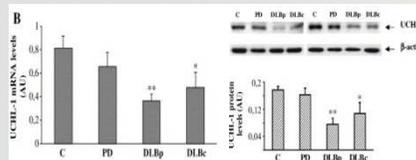


GE Studies in postmortem affected brains: Oryzon

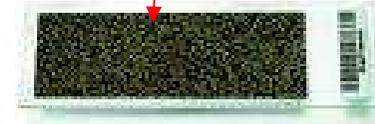
Several genes differentially expressed

Biomarker Validation

RNA ✓ PROTEIN ✓



SUBSTANTIA NIGRA



ORYZON

Banco de Cerebros Barcelona

Evidence for a role of UCHL1 in neurodegenerative disease

- **Biomarker:**

Reduced expression can be observed in PD, DLB, AD

- **Genetics/disease:**

Individuals carrying a mutant allele of UCHL1 (I93M) with 50% reduced enzymatic activity develop a familial version of DOPA responsive Parkinson's disease (PD), recent studies have shown classical Lewy pathology and cognitive defects in a deceased sibling of a family affected by the I93M UCHL1 mutation (Auburger et al., 2005).

- **Animal models:**

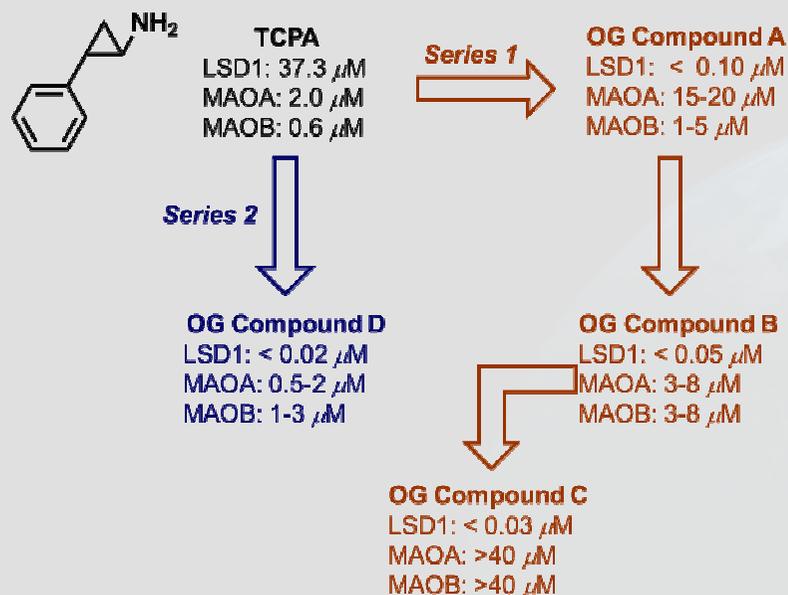
-Transgenic gad/gad mice (KO allele of UCHL1) expression the human UCHL1 I93M variant show loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and reduced dopamine content in the striatum at 20 weeks of age (Setsuie et al., 2007).

-UCHL1 is required for normal synaptic and cognitive function and that transfection of UCHL1 (fusion)protein restores synaptic function both in hippocampal slices treated with oligomeric Aβ and in the APP/PS1 mouse model of AD, improving the retention of contextual learning

LSD1 Inhibitors: + 500 cpds designed and tested

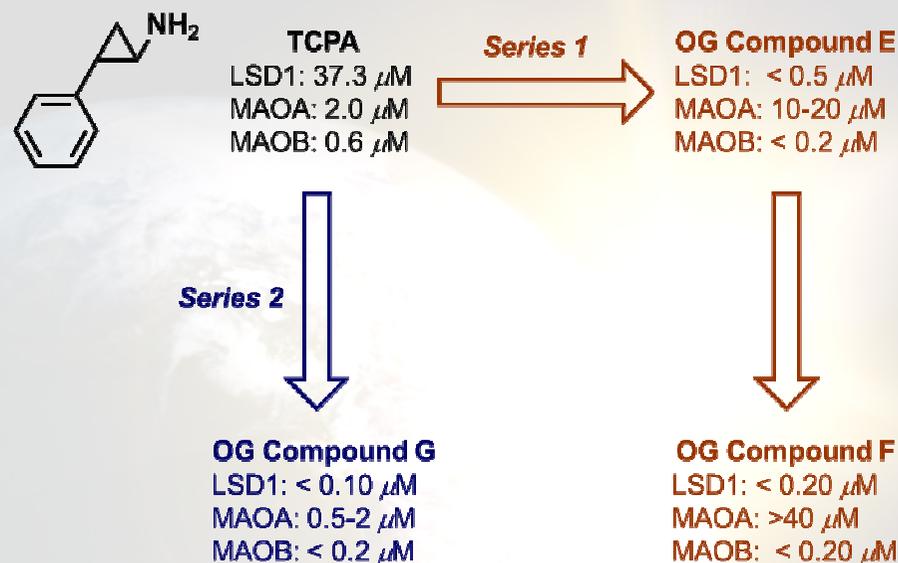
We have developed two classes of compounds; selective and strong LSD1i inhibitors, main focus on oncology and dual LSD1i/MAO-Bi main focus on neurodegenerative disease

SELECTIVE Program (ONCO)



Leads with potency <10 nM

DUAL Program (NEURO)



Leads with potency of around 50 nM and good selectivity against MAO-A

Aspectos relevantes que busca la empresa en un Biobanco

El consentimiento informado.- Todavía algunos de los biobancos españoles no poseen consentimientos informados

Anonimato- El 100% de las muestras en centros de Investigación están anonimizadas.

Calidad y protocolos unificados. Aspecto muy importante la necesidad de un QC que asegure que las muestras están en buen estado y no han sufrido alteraciones que modifique su información

- Informatización del repositorio y de la gestión (trazabilidad)
- Controles de accesos y manipulación
- Protocolos controlados de extracción y conservación
- Aseguramiento de la Conservación/ cadena de frio
- Variables de clasificación y descripción homogéneas (importante en los bancos de muestras post-mortem)

Información de valor añadido

- Información de seguimiento de la historia después de la cesión de la muestras.
- Interrelación con la información de otros biobancos (mismos o similares donantes)

Riesgos de los Biobancos 1.- Bioseguridad

Gestión del Riesgo Biológico .- Las muestras una vez anonimizadas deberían ser controladas por el Banco para los riesgo conocidos en los diferentes tejidos.

- Presencia de HIV , HCV y otros virus en sangre / fluidos
- Presencia de virus / priones en tejido nervioso
- Etc...

Se deberían liberar a las organizaciones que piden acceso a las muestras solo las muestras negativas para reducir el riesgo de transmisión a personal de investigación en incidentes de laboratorio.

Riesgos de los Biobancos 2.- Filosofía de Servicio Público

Gestión de un bien público .- Los Biobancos son entidades sin ánimo de lucro que deben:

- Favorecer el conocimiento científico
- Promover el avance en el descubrimiento y desarrollo de nuevas tecnologías, diagnósticos y terapias por los investigadores públicos y de la industria farmacéutica .
- Tener Criterios de no discriminación en el acceso a nivel de compensación / precios para la obtención y gestión de muestras entre los grupos académicos, las pequeñas biotechs y las grandes farmas.

Riesgos de los Biobancos 2.- Filosofía de Servicio Público

Concienciación del concepto de bien público con servicio publico frente al riesgo / tentación de “patrimonializar” en ocasiones algunos responsables manejan muestras de sus pacientes como si fueran de su propiedad, y dan acceso a ellas en función de las condiciones económicas ofrecidas (p.e. solo dan muestras si se financian proyectos más amplios en el departamento, o en retorno de participaciones en artículos hayan o no hayan contribuidos a ellos), o que establecen relaciones preferenciales con algunos y no con otros en función de amistades o enemistades. Esto tiene el riesgo que unos pocos pueden acumular una posición de poder y decidir quien investiga qué en este país.

Para evitar esto se debe de tener una política / unos protocolos de actuación institucionales claros y regidos por el interés de la investigación y el principio de libre acceso

Riesgos de los Biobancos 2.- Filosofía de Servicio Público

Gestión de un bien público .- La nueva regulación abre escenarios de posible conflicto. (Reales Decretos Biobancos y Material Biológico de origen humano)

Artículo 29. Cesión de muestras biológicas de origen humano con fines de biomédica.

4. La solicitud se acompañará además de un documento de acuerdo de cesión, que suscribirán el responsable de la investigación y el titular del biobanco o responsable de la colección, con el visto bueno del director científico en su caso, en el que se contemplará lo siguiente:

- a) La obligación por parte del destinatario de asegurar la trazabilidad de la muestra.
- b) Garantía de disponibilidad de la información genética que, en su caso, se obtenga del análisis de las muestras.
- c) El compromiso de observar el reglamento interno de funcionamiento del biobanco cedente en lo que sea aplicable.
- d) **El compromiso de informar al biobanco** o responsable de la colección cedente **sobre los resultados de la investigación.**
- e) El compromiso de destruir o devolver al biobanco o responsable de la colección el material sobrante una vez finalizado el proyecto.

En el acuerdo de cesión se harán constar **los términos** en los que se acuerde **la explotación de los derechos de propiedad intelectual e industrial** que se generen como resultado de la investigación con las muestras.

Si bien uno de los criterios de libre acceso al material del biobanco debe ser la relevancia / interés de la investigación propuesta y, con este prisma, es razonable que se pretenda dar acceso a la comunidad científica del conocimiento generado con este material de origen público, una interpretación radical de este precepto pondría en peligro la investigación que realizan las empresas privadas que tiene y precisa de unos marcos temporales de confidencialidad más amplios.

Riesgos de los Biobancos 3.- Deben de exigir contrapartidas?

Gestión de un bien público .- La nueva regulación abre escenarios de posible conflicto. (Reales Decretos Biobancos y Material Biológico de origen humano)

Artículo 29. Cesión de muestras biológicas de origen humano con fines de biomédica.

En el acuerdo de cesión se harán constar **los términos** en los que se acuerde **la explotación de los derechos de propiedad intelectual e industrial** que se generen como resultado de la investigación con las muestras.

Este es un terreno muy resbaladizo. Creo que de entrada debería ser no. Y en todo caso este hecho debería de constar en la hoja de consentimiento informado del paciente.

Hay que tener en cuenta que el usuario del biobanco ya compensa a este por los gastos generados, o sea lo que se negocia son las muestras en sí, y se contemplan derechos de propiedad industrial incluso cuando el biobanco no está implicado en las invenciones posibles ni en las inversiones posteriores (frecuentemente cuantiosas) se puede estar incurriendo en un error dramático.

Si se admite que, por defecto, se contemplan que parte de los derechos los reclama el biobanco, que pasa entonces con los derechos para los pacientes individuales o sus descendientes o a favor de las asociaciones de pacientes? .

No obstante puede haber ocasiones especiales. Grandes consorcios público-privados con inversiones y recursos públicos sostenidos meritariamente merecerían una contraprestación a favor del sistema público de salud

Riesgos de los Biobancos 4.- La evolución

Gestión de un bien público .- La nueva regulación abre escenarios de posible riesgo pero también mejoras

La nueva regulación y el nuevo modus operandi, tiene un reto: mejorar la situación existente, que en general ha sido bastante favorable y positiva para la interacción academia / industria.

El acceso a una red clínica de investigadores, hospitales de excelencia y muestras biológicas ha sido una de las pocas (casi la única) ventaja competitiva de la biotecnología española, el reto es mejorar esa situación haciendola mas profesional y transparente sin encorsetarla.

Gracias ! -- Eskerrik asko !

ORYZON



Sant Ferran 74
08940 Cornellà de Llobregat.
Barcelona (Spain)

T: + 34 93 5151313

F: + 34 93 3774028

www.oryzon.com