



STATUSRAPPORT

Biolnvent International

Biolnvent – bryter ny mark inom immunonkologi



 Biolnvent

INLEDNING

INLEDNING

Under det senaste årtiondet har cancerforskningen revolutionerats av nya immunterapier, behandlingar som stimulerar kroppens eget försvarssystem att angripa cancer. När nu den första generationens behandlingar har blivit etablerade, kan man konstatera att även om avsevärda framsteg har gjorts, finns det fortfarande ett stort behov av att utveckla nya läkemedel som förmår aktivera immunförsvaret i de patienter som inte svarar på idag tillgänglig behandling. I maj 2021 hade amerikanska FDA godkänt över 50 immunterapier och nya är under kontinuerlig utveckling, samtidigt som kliniska studier numera pågår för nästan alla cancerformer.

Möjligheten att kunna lösa några av världens största utmaningar återspeglas av ett kraftigt ökat intresse för immunterapi inom läkemedelssektorn, där aktörerna blickar över en marknad som beräknas nå ett värde om 131 miljarder USD år 2025.

BioInvent – med fokus på immunonkologi

Inom detta område verkar svenska **BioInvent**, ett läkemedelsbolag i klinisk fas som identifierar och utvecklar *first-in-class* immunmodulerande antikroppar för cancerterapi – läkemedel med helt nya verkningsmekanismer med förmåga att själva aktivera och stimulera vårt immunsystem, eller i samklang med idag godkända immunaktiverande läkemedel förstärka effekten, för att bättre bekämpa cancersjukdomar.

Egen produktionsanläggning, teknologiplattform och antikroppsbibliotek

BioInvent har etablerat en egen anläggning för produktion av antikroppar avsedda för prekliniska studier och kliniska prövningar. Detta är en mycket mer kostnadseffektiv strategi jämfört med att outsource verksamheten, samtidigt som tillverkning för bolagets klients behov även genererar intäkter.

Inom affärsområdet *BioInvent Manufacturing* har bolaget erbjudit kontraktsproduktion till externa kunder sedan 1988 och producerat material till kliniska studier i Europa, USA, Japan och Australien.

BioInvent följer regelverket för current Good Manufacturing Practice (cGMP), använder single use-teknologi och kan producera batcher i storlekar från 40 till 1 000 liter. Plattformen säkerställer snabb och effektiv processutveckling och omfattar allt från cellinjutveckling till läkemedelssubstans.

Utöver konkurrensfördelarna med in-house-tillverkning, har BioInvent två utvecklingsmotorer i form av screeningverktyget **F.I.R.S.T** och antikroppsbiblioteket **n-CoDeR**. Mer om dessa på s 18-19.

INLEDNING

Fyra program i klinisk fas

Biolnvents projektportfölj består i dagsläget av prekliniska och kliniska program varav fyra befinner sig i kliniska fas I/IIa-studier.

I januari 2021 inledde Biolnvent en fas I/IIa-studie av anti-TNFR2-antikroppen *BI-1808* och i mars 2021 en fas I/IIa-studie av det nya onkolytiska vaccinviruset *BT-001* tillsammans med partnern **Transgene**.

BI-1206 är den ledande substansen i Biolnvents pipeline. BI-1206 utvecklas för närvarande i kombination med **Genentechs** och **Biogens** *Rituxan* (*rituximab*) för behandling av Non-Hodgkins lymfom samt, för behandling av solid cancer, i kombination med **Mercks** Keytruda (*pembrolizumab*).

I och med starten av de kliniska studierna för BI-1808 och BT-001, och fortsatta framsteg med BI-1206, har Biolnvent nu fyra pågående kliniska program. I slutet av 2021 är dessutom avsikten att utöka antalet kliniska studier till fem, genom en CTA-inlämning, dvs. Clinical Trial Authorization för anti-FcγRIIB-antikroppen BI-1607.

Läs mer om Biolnvents pipeline på s 20-26.



INLEDNING

Stark kassa och stort intresse från institutionella investerare

Under 2020 genomförde BioInvent en riktad emission om cirka 487 Mkr till bl.a **HBM Healthcare Investments Ltd.**, **Swedbank Robur Medica** och **Invus Public Equities, L.P.**, samt befintliga aktieägare **Van Herk Investments B.V.**, **Omega Funds**, **Fjärde AP-fonden** och **Handelsbanken Healthcare Fund**.

Bolaget genomförde även en kraftigt övertecknad kompenationsemission om cirka 139 Mkr före transaktionskostnader. Under 2021 har bolaget även genomfört en riktad emission om cirka 962 Mkr till bl.a **Redmile Group, LLC**. samt flera av de investerare som deltog i den riktade emissionen under 2020. I och med detta ägs bolaget till 70 procent av institutionella investerare.

Fokus på klinisk utveckling

BioInvent har idag ett huvudsakligt fokus att ta sina utvecklingsprogram genom de pågående kliniska studierna, parallellt med arbetet att ta fram ytterligare kliniska program med hjälp av sina två plattformar.

Målsättningar:

- Driva den kliniska utvecklingen av företagets ledande fas I/II first-in-class anti-FcγRIIB-antikropp BI-1206. Dels för behandling av non-Hodgkins lymfom (NHL), dels i kombination med Keytruda (pembrolizumab) för behandling av framskridna solida tumörsjukdomar.
- Driva den kliniska utvecklingen av BI-1808 (anti TNFR2-antikropp), dels som monoterapi, dels i kombination med Keytruda för behandling av solida tumörer, CTCL och kutana (hud) T-cellslymfom.
- Utveckla BT-001 (anti-CTLA-4 antikropp/onkolytiskt virus), i samarbete med Transgene, för behandling av solida tumörer.
- Föra BI-1607 (anti-FcγRIIB-antikropp), vidare in i klinisk utveckling för behandling av solida tumörer.
- Fortsätta utveckla bolagets prioriterade prekliniska program med målsättningen att generera ytterligare kliniska program, exempelvis BI-1910 (anti-TNFR2 antikropp).

KOMMANDE TRIGGERS

KOMMANDE TRIGGERS

- Statusuppdatering från fas I/IIa-studien med BI-1206 i NHL
- Tidiga data från fas I/IIa-studien med BI-1206 och Keytruda
- BI-1607, inlämning av CTA
- Första fas I-data för BT-001
- Ytterligare milstolpar från bolagets samarbetsprojekt

ASH-konferensen den 11 december 2021, KOL-event 17

december 2021

KOL-event 17 december 2021

Fjärde kvartalet 2021

Första halvåret 2022



KORT OM BOLAGET

KORT OM BOLAGET

Grunden till dagens bolag lades 1997 när en teknologi för att konstruera humana antikroppsbibliotek förvärvades från professor Carl Borrebaecks forskargrupp vid Lunds universitet.

Genom åren har bolaget ingått en lång rad högprofilerade samarbeten med välrenommerade internationella aktörer. Idag har BioInvent ett forskningssamarbete med **Pfizer Inc.**, samt samarbeten med bland annat **University of Southampton**, **Cancer Research UK** och **MD Andersson**.

Välrenommerade samarbetspartners

BioInvent har därutöver även samarbetsavtal med **Bayer**, **Daiichi Sankyo**, **Takeda** och **Mitsubishi Tanabe Pharma**. Bolaget genererar även intäkter från tillverkning av antikroppar för tredje part för forskning fram till kliniska prövningar i sen fas.

Ledning och styrelse med erfarenhet och kompetens

Bolagets vd och koncernchef sedan april 2018 är dr **Martin Welschhof**, som tidigare har haft ledande internationella befattningar på bland annat **Axaron Bioscience**, **Affitech** och **Opsona Therapeutics**.

BioInvents styrelse besitter finansiell expertis och djup kunskap inom life science-sektorns olika delar.

De fem största ägarna per 2021-09-30	Antal aktier	Aktier och röster (%)
Redmile Group	9 876 649	16,9
Van Herk Investments	6 455 258	11,0
Omega Funds	4 148 212	7,1
HBM Healthcare Investments	3 730 840	6,4
Fjärde AP-fonden	3 621 130	6,2
Övriga aktieägare	31 725 377	54,3
Totalt	58 471 096	100

Market	Nasdaq Stockholm	Number of shares	58 471 096
Ticker	BINV	Share price 2021-11-25	45,40 kr
ISIN	SE0015244520	Market cap 2021-11-25	2 654 587 758

KORT OM BOLAGET – LEDNING



Martin Welschof
VD

Doktorsexamen i rekombinant antikropps-teknologi.

Postdoc vid German Cancer Research Center, Department for Recombinant Antibody Technology, Heidelberg, Tyskland, och vid universitetet i Heidelberg, Department of Transplantation Immunology.

Bred internationell erfarenhet från ledande befattningar inom bioteknikindustrin, inklusive director of Technology för Axaron Bioscience AG, Heidelberg, Tyskland, vd för Affitech A/S (Nasdaq Copenhagen) och vd för Opsona Therapeutics, Dublin, Irland.

Styrelseledamot i APIM Therapeutics AS, Bio-Me AS, Nextera AS och Uni Targeting Research.

Aktieinnehav: 15 000

Villkorade optioner: 514 111



Björn Frendéus
CSO

Filosofie doktor i immunologi.

Ofta inbjuden talare och ordförande vid internationella vetenskapliga konferenser. Flertalet publiceringar i välrenommerade vetenskapliga tidskrifter. Upphovsman till fler än 100 patentansökningar.

Aktieinnehav: 23 089

Villkorade optioner: 221 619



Stefan Ericsson
CFO

Civilekonom, Lunds universitet.

CFO sedan 2016 och har tidigare varit Director Business Control. Tidigare erfarenhet från Skatteverket och som revisor hos PricewaterhouseCoopers.

Aktieinnehav: 8 000

Villkorade optioner: 115 685



Andres McAllister
CMO

Specialistläkare i medicin och kirurgi från Universidad del Rosario, Bogotá.

Anställd sedan 2017 och innehar en doktorsexamen från Institut Pasteur/ Université Paris. McAllister har forskat på immunterapi mot cancer vid Pasteurinstitutet och vid University of California, San Francisco. Andres kommer närmast från en position som Chief Scientific Officer vid Debiopharm och har tidigare haft ledande befattningar vid IDM och BioMérieux/ Pierre Fabre.

Aktieinnehav: 3 009

Villkorade optioner: 257 592



Kristofer Rudenholm Hansson
Senior Vice President, Technical Operations

Civilingenjör i kemiteknik.

Anställd sedan 2016 och ansvarar för processutveckling och produktion av antikroppar för kliniska studier. Han har mer än 15 års erfarenhet av att leda tillverkning av antikroppar och andra proteiner för klinisk användning. Kristoffer har haft ett antal positioner inom CMC Biologics, DAKO och Symphogen.

Aktieinnehav: 22 303

Villkorade optioner: 117 753

KORT OM BOLAGET – STYRELSEMEDLEMMAR



Leonard Kuimer
Styrelseordförande
sedan 2018

MBA och US CPA
Var styrelseledamot i BioInvent under 2016-2017 och med erfarenhet som CFO för Crucell mellan 1998-2011. Innehar flera styrelseuppdrag inom life science och andra sektorer.

Aktieinnehav: 16 288



Dharminder Chahal
Ledamot sedan 2017

Masterexamen i rymdteknik och i företagsekonomi. Ledamot i revisionsutskottet. Vd för SkylineDx och Exponential och med ett flertal styrelseuppdrag inom life science.

Aktieinnehav: 290 000



Vincent Ossipow
Ledamot sedan 2021

CFA, Phd i molekylärbiologi. Partner för Omega Funds och CSO för Omega Alpha SPAC. Styrelseuppdrag i ett flertal bolag inom life science.

Aktieinnehav: -



Anette Mårtensson
Ledamot sedan 2020

Anställdas representant
Master i proteinkemi.

Aktieinnehav: 248



Vessela Alxeieva
Ledamot sedan 2013

Anställdas representant
Civilingenjör molekylär och funktionell biologi.

Aktieinnehav: 938



Thomas Hecht
Ledamot sedan 2020

Doktor i medicin
Ordförande i ersättningsutskottet. Tidigare VP Marketing på Amgen Europa och med ett flertal andra styrelseuppdrag inom life science.

Aktieinnehav: -



Kristoffer Bissessar
Ledamot sedan 2020

Ordförande i revisionsutskottet. Omfattande erfarenhet från finansmarknaden, verksam inom bank och finans 1989-2012.

Aktieinnehav: 15 000



Bernd Seizinger
Ledamot sedan 2018

Doktor i medicin och i neurobiologi. Erfarenhet från ledande positioner på ett flertal bolag och organisationer inom life science. Innehar även ett flertal styrelseuppdrag i både USA och Europa. Aktieinnehav: 4 298

Sedan 2017 har BioInvent ett vetenskapligt råd som består av sex internationellt ledande experter inom antikroppsområdet och cancerimmunbiologi.

Den främsta uppgiften för det vetenskapliga rådet, vilket är relevant för utvecklingen av cancerläkemedel, är att ge BioInvent värdefulla synpunkter under utvecklingen av nya antikroppsbehandlingar för olika typer av cancersjukdomar. Det vetenskapliga rådet består av:

Mark Cragg (ordförande) professor i experimentell cancerforskning vid medicinska fakulteten vid University of Southampton och chef för i4PhD Cancer Immunology Pathway. Dr. Craggs grupp fokuserar på två huvudområden – antikroppar och småmolekylinhibitorer i syfte att förstå hur dessa terapeutiska medel fungerar för depletion av tumörceller och hur de kan förstärkas.

Stephen Beers, Professor i immunologi och immunterapi vid medicinska fakulteten vid University of Southampton. Hans forskargrupp fokuserar på verkningsmekanismerna för monoklonala antikroppar vid behandling av cancer och hur tumörmikromiljön påverkar deras effekt.

Alexander Eggermont, MD, professor i onkologi (Utrecht, Nederländerna), Chief Scientific Officer (Princess Maxima Center, Nederländerna) och strategisk rådgivare för DKFZ (Tyskland). Professor Eggermont har banat väg för klinisk användning av antikroppsbasead så kallad "immune checkpoint blockade"-behandling av cancer.

Falk Nimmerjahn, professor i experimentell immunologi och immunterapi vid Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg. Ledande forskare inom Fc:FcγR-biologi och dess betydelse för antikroppars terapeutiska effektivitet och tolerabilitet.

Rienk Offringa, professor vid German Cancer Research Center. Ordförande i ett europeiskt konsortium som arbetar med immunstimulerande antikroppar mot cancer (TNRF). Tidigare Principal Scientist hos Genentech.

Alexander Rudensky, ordförande för det immunologiska programmet vid Sloan Kettering Institute. Dr Rudensky är en världsledande forskare inom området regulatoriska T-celler, specialiserad inom reglering av CD4-T-celler och homeostas, och dess roll vid autoimmunitet och cancer.

BioInvents Chief Scientific Officer, professor **Björn Frendéus**, är sekreterare i det vetenskapliga rådet.

AFFÄRSMODELL

AFFÄRSMODELL - ÖVERSIKT

De viktigaste tillgångarna i BioInvent är de kliniska och prekliniska utvecklingsprojekten. Affärsmodellen för de egna projekten bygger på att externa parter köper in sig i projektet vid lämpligt tillfälle. Tidpunkten för detta beror på projektets riskprofil och omfattningen på de ytterligare studier som krävs för att ta projektet vidare. Generellt gäller att ju längre ett projekt har kommit i den kliniska utvecklingen, desto högre värde betingar det. Det är dock möjligt att ingå samarbeten redan i den prekliniska fasen.

Samarbetsavtal avseende BioInvents interna projekt resulterar vanligtvis i ett antal intäcksströmmar för bolaget, bland andra:

- Kontantersättning när avtal sluts
- FoU-milstolpsersättningar när projekt passerar på förhand definierade delmål
- Forskningsfinansiering för utfört utvecklingsarbete
- Royaltysättning i förhållande till försäljningen av ett godkänt läkemedel
- Intäkter från försäljning av godkända läkemedel på marknader där bolaget har behållit marknadsrättigheter eller delar marknadsföringsrättigheter med aktuell partner
- Intäkter kopplade till utvecklingsuppdrag och produktion av antikroppar

Sedan tidigare har BioInvent utlicensierat antikroppar till Mitsubishi Tanabe Pharma, Takeda, Daiichi-Sankyo, Bayer, m.fl. där BioInvent som regel har rätt till milstolpsersättningar under utvecklingens gång och royaltyersättningar på eventuell framtida försäljning.



AFFÄRSMODELL – IMMUNONKOLOGISKA BEHANDLINGAR

Så fungerar immunonkologiska behandlingar

Immunterapi mot cancer eller immunonkologi, innebär att immunsystemets naturliga förmåga att döda cancerceller förbättras på konstgjord väg. I slutet på 1800-talet gjordes upptäckten att vissa tumörer minskade eller helt försvann när patienterna infekterades av vissa bakterier, något som senare har förklarats med att bakterierna stimulerade immunsystemet att döda cancercellerna.

Det är dock först i modern tid som den stora potentialen inom området immunaktivering för behandling av cancer har börjat omsättas i praktiken. Immunonkologi utnämndes till årets forskningsgenombrott 2013 av tidskriften Science och fem år senare belönades upptäckten och utvecklingen med Nobelpriset i medicin.

Idén bakom detta framväxande behandlingsparadigm är alltså att hjälpa kroppens eget immunförsvar att förstärka och effektivisera det som årtusenden av evolution har designat det för – att upptäcka och döda bakterier och virus.

Immunonkologiska läkemedel sätts i regel in när cancer har metastaserat som ett alternativ till traditionella läkemedel. Att dessa således kan utgöra ett nya lovande behandlingar, gör forskningen extra angelägen ur såväl ett patient- som samhällsekonomiskt perspektiv.

Ger immunförsvaret ett långvarigt minne

Immunsystemets uppgift är att skydda kroppen genom att upptäcka och eliminera främmande ämnen som bakterier och virus. Processen fungerar dock inte alltid, som vid autoimmuna sjukdomar då normala celler attackeras av immunsystemet. När cancer uppstår beror det på att en genförändring har skett i cellkärnans arvsanlag som får den att dela sig okontrollerat till klumpar av celler, tumörer.

Tumörceller kan dock undgå upptäckt genom att maskera sig som normala celler, eller muteras så att immunförsvaret inte kan känna igen dem. Tumörceller kan också producera immunhämmande molekyler. Tillsammans bildar dessa en "miljö" som hindrar immunceller att nå in i tumören och där de immunceller som når fram stängs av eller omprogrammeras så att de inte längre förmår avdöda cancercellerna.

När BioInvents egenutvecklade antikroppar sätts in, binder de till vissa molekyler på ytan av cancercellen och en varningsklocka aktiveras och väcker det slumrande immunförsvaret så att ett slags vita blodkroppar (T-cellerna) kan hitta och eliminera cancercellerna.

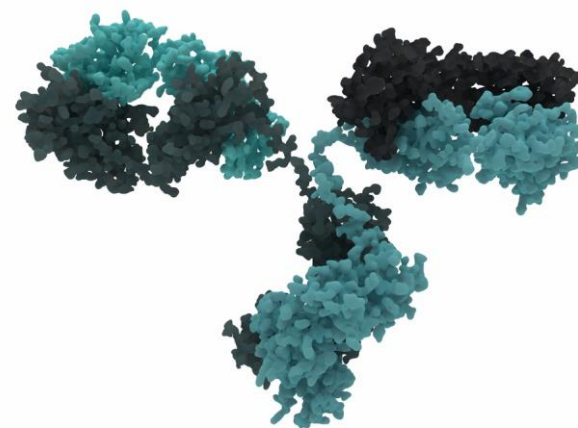
Samtidigt skapas ett immunologiskt minne som stannar kvar i kroppen så att immunsystemet lättare kan känna igen cancercellerna och snabbt dra igång ett kraftfullt svar om cancer skulle återkomma.

AFFÄRSMODELL – IMMUNONKOLOGISKA BEHANDLINGAR

Majoriteten av dagens behandlingar är icke-specifika

Vårt immunsystem manipuleras av cancerceller för att de ska kunna växa och sprida sig och konventionella cellgiftsbehandlingar riktar in sig direkt på dessa. Dessvärre dödar de samtidigt friska celler samt orsakar kraftiga biverkningar. Till skillnad från detta trubbiga angreppssätt, aktiverar i stället immunonkologiska läkemedel framför allt T-celler i immunförsvaret och stimulerar dessa att angripa tumörceller. Det är dock bara ett fåtal patienter som har tillgång till rätt typ av immunmodulerande läkemedel, vilket gör att det medicinska behovet av fler substanser från läkemedelsklassen är omfattande.

Med djup immunologisk kunskap, screeningverktyget F.I.R.S.T och det egenutvecklade antikroppsbiblioteket n-CoDeR har BioInvent mutats in en egen nisch inom immunonkologin där man parallellt kan identifiera de mest relevanta målstrukturerna samt de antikroppar som binder till dessa. Denna utvecklingsstrategi har hittills varit lyckad genom att generera flera nya läkemedelskandidater, såväl för intern utveckling som för licensiering och partnersamarbeten.



BioInvents fokus

Primärt är BioInvents avsikt att antikropparna ska förmå aktivera immunförsvaret i cancertyper och patienter som inte svarar på tillgänglig så kallad ”immune checkpoint blockade” terapi. Exempel på sådana resistenta cancertyper är cancrar där immunförsvarets celler inte förmår ta sig in i tumören och skapa inflammation, s.k ”kalla tumörer”. I andra fall utvecklar patienter, som från början svarat på immunaktiverande terapi, resistens. Detta kan bero på att tumören genom att ändra sin programkod, muterar, utvecklar mekanismer för att programmera om bra immunceller som från början bekämpar cancern, till dåliga immunceller. Dessa dåliga immunceller ”stänger av” de bra immuncellerna som finns i tumören, och befrämjar på så vis tumörens utveckling och cancersjukdomens fortskridande.

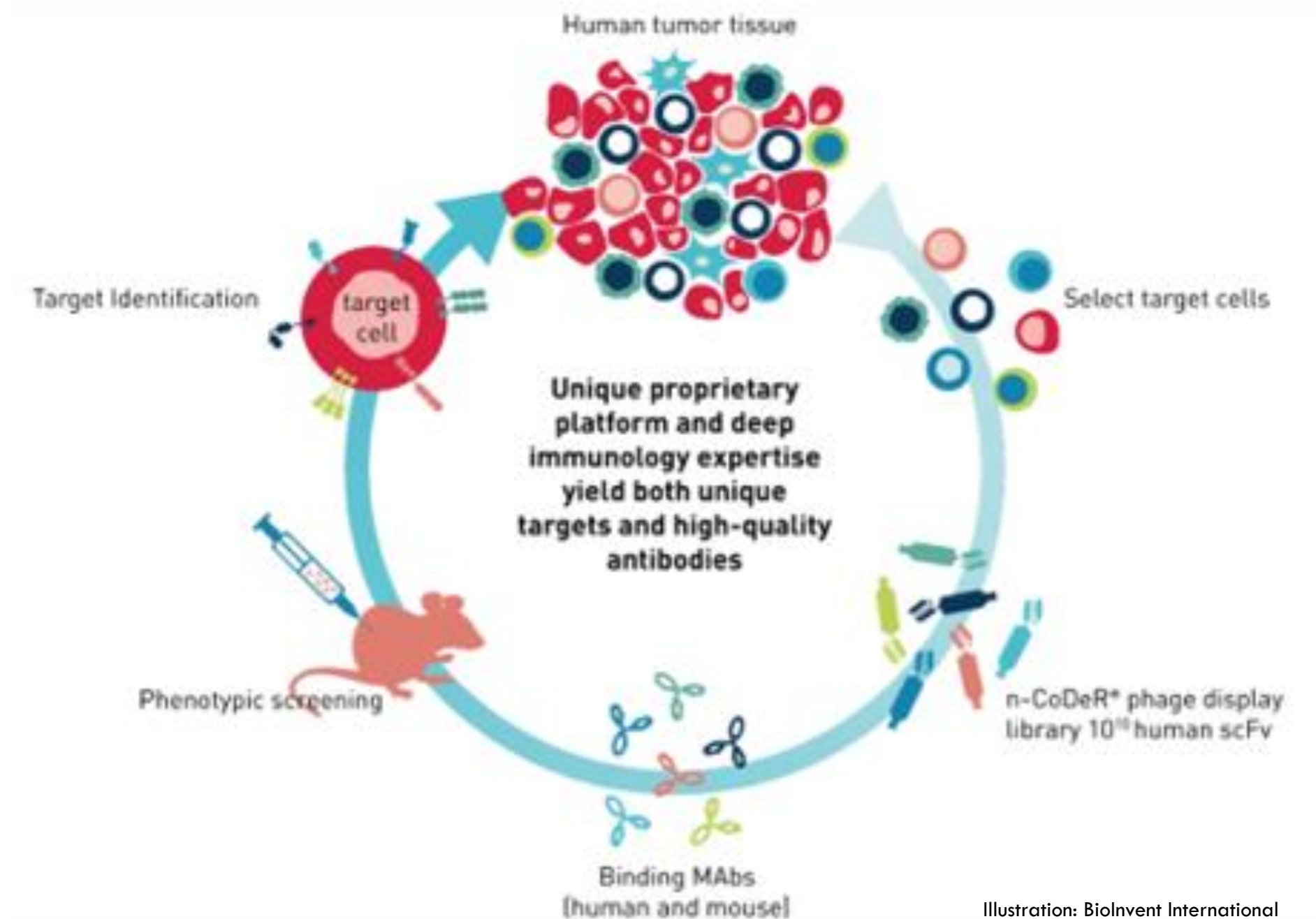
BioInvents övergripande mål är alltså att identifiera nya immunaktiverande antikroppar och mekanismer som själva, eller i kombination med idag tillgängliga cancerterapi, förmår stimulera immunförsvaret att angripa svårbehandlade cancrar. Särskilt eftersträvar bolaget att ta fram antikroppsbaseade läkemedel som aktiverar immunologiskt minne, vilket innebär att det är ytterst osannolikt att patienter som en gång botats från sin cancer återfaller i samma sjukdom.

AFFÄRSMODELL – F.I.R.S.T OCH n-CoDeR

F.I.R.S.T-plattformen

F.I.R.S.T är ett tekniskt redskap för läkemedelsutveckling, både i egen regi och för externa partners. Med denna patientcentrerade plattform underlättas utvecklingen av nya antikroppsterapier, eftersom nya läkemedelskandidater kan tas fram utan detaljerad kunskap om antikropparnas målprotein. Metoden har dessutom fördelen att samtidigt kunna identifiera sjukdomsassocierade målstrukturer och antikroppar som binder till dem.

Genom att kombinera djup förståelse för hur immunförsvaret fungerar med F.I.R.S.T screening-verktyget, kan nya antikroppar och målstrukturer med oväntad och särskilt stark förmåga att aktivera immunitet mot cancer, och eliminera tumörceller, identifieras och utvecklas. I tidiga skeden av discoveryprocessen undersöks antikroppsbindning till både sjuk och frisk vävnad för att välja de antikroppar och målstrukturer som är unika för sjuk vävnad. Genom s.k. funktionell screening väljs sedan antikroppar ut, utifrån deras förmåga att exempelvis direkt inducera död av primära cancerceller eller genom att förbättra immunförsvarets förmåga att eliminera tumörceller.

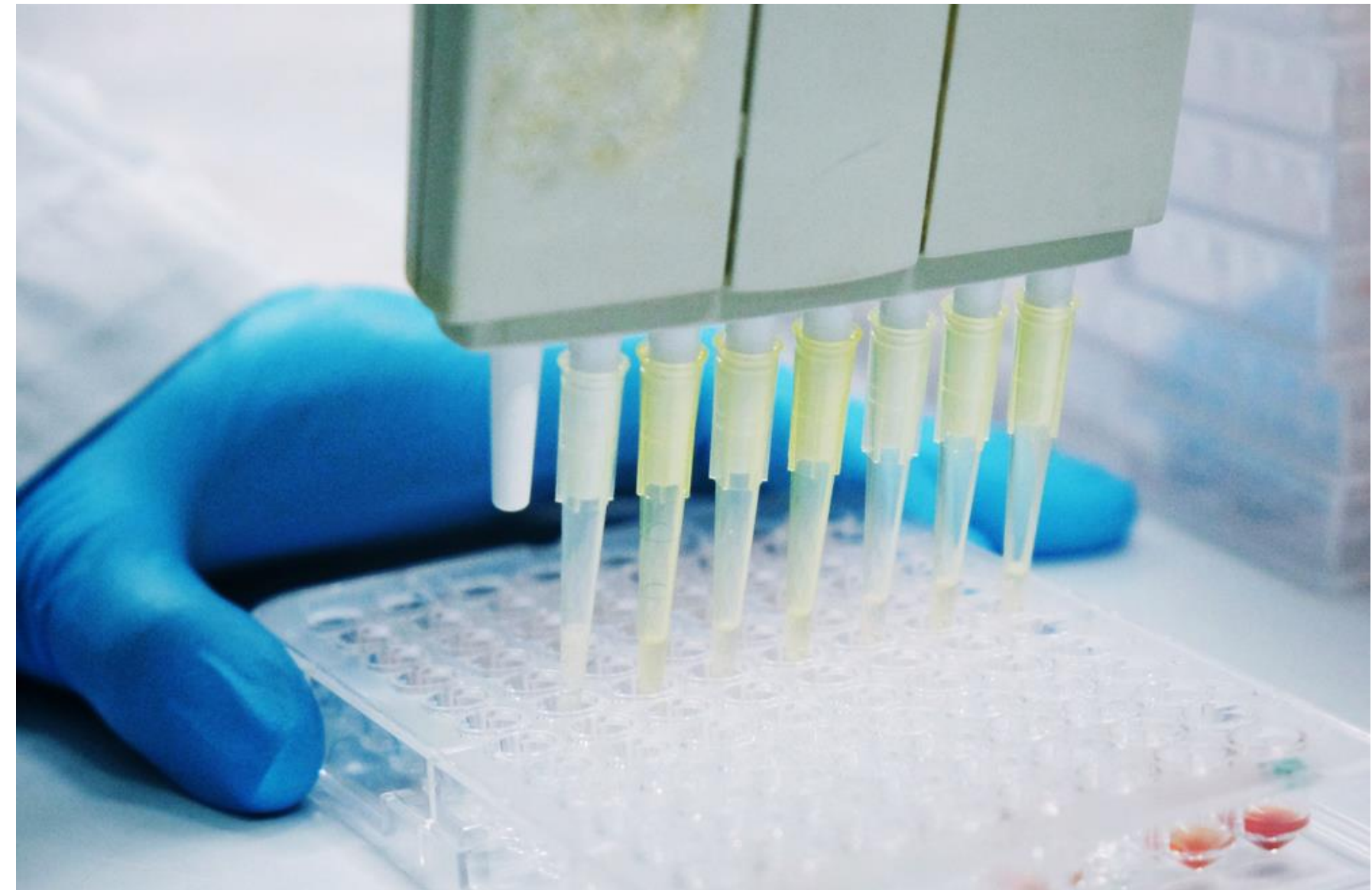


AFFÄRSMODELL – F.I.R.S.T. OCH n-CoDeR

Antikroppsbiblioteket n-CoDeR

Vid sidan av F.I.R.S.T har bolaget även utvecklat antikroppsbiblioteket n-CoDeR som består av fler än 30 miljarder naturligt förekommande humana antikroppsgener. Dessa gener har var och en paketerats i fager för att möjliggöra kraftfull screening med fagdisplay (se nedan). Hela antikroppsbiblioteket ryms och lagras i provrör. Varje byggdel kommer från naturen men kombinationerna är till stor del nya, vilket gör det möjligt att bygga upp ett bibliotek av antikroppar med en större variationsrikedom än naturens. Bolaget benämner detta för *evolution beyond nature*.

Biblioteket kan genomsökas genom den under år 2018 nobelprisbelönade teknologin fagdisplay, för att identifiera just de antikroppar som binder till ett specifikt målprotein. BioInvent har utvecklat avancerade processer och teknologier som möjliggör storskalig analys av n-CoDeR biblioteket. Från tidigt skede och genom hela discoveryprocessen använder sig bolaget av patientmaterial och relevanta experimentella modeller. På så vis kan de mest sjukdomsrelevanta antikropparna, som har störst potential att utvecklas till läkemedel, identifieras och utvecklas oberoende av om deras målstrukturer varit kända sedan tidigare eller ej.



PIPELINE

AFFÄRSMODELL - PIPELINE

Pipeline

BI-1206 i non-Hodgkins lymfom (NHL)

BI-1206 binder selektivt till ytreceptorn FcγRIIB som är överuttryckt i flera former av NHL-tumörer och är förknippat med dålig prognos vid behandling med rituximab – den antikroppsbaseade terapi som används absolut mest för behandling av sjukdomen, som inkluderar såväl follikulär-, diffust storcelligt B-cells- och mantelcellslymfom. Genom att blockera FcγRIIB förväntas BI-1206 återställa och förbättra aktiviteten av rituximab eller andra monoklonala anti-CD20-antikroppar vid behandling av dessa sjukdomar. En kombinationsbehandling har potential att erbjuda ett nytt behandlingsalternativ för NHL-patienter, vilket medför betydande kommersiella möjligheter.

I januari 2021 presenterades positiva data från den pågående kliniska fas I/IIa-studien (NCT03571568) av BI-1206 i kombination med rituximab för behandling av NHL. Dessa data tyder på att BI-1206 återställer effekten av rituximab hos patienter som återfallit i sjukdom eller blivit resistent mot nuvarande behandling.

Nästa milstolpe i projektet är att fastställa den rekommenderade fas II-dosen (RP2D) och starta fas IIa, expansionsdelen av studien.

Viktiga uppdateringar under 2021

Bolaget har lämnat konkreta värdehöjande uppdateringar under året avseende fas I-studien med BI-1206 och rituximab. I januari kommunicerades att behandlingssvaret hos sex av de då nio utvärderade patienterna visade att BI-1206 har potential att återställa effekten av rituximab hos patienter med NHL som fått återfall efter behandling med läkemedlet. Hos två patienter kunde man observera en varaktig och fullständig respons som varar i minst 12 månader.

Nya data som offentliggjordes i november pekade på att BI-1206 inte bara återställer anti-tumörsvaret utan också ger en varaktig effekt i många patienter.

Doseskaleringen pågår fortfarande vilket innebär att bolaget kan finjustera dosen för förbättrad behandlingsprecision.

Biolnvent kommer att anordna ett webinarium om BI-1206, för behandling av NHL och solida tumörer, fredagen den 17 december kl.19.00 CET (1:00 pm ET). Webbsändningen gästas av KOL **Michael Wang, M.D.**, professor vid institutionen för lymfom och myelom vid **MD Anderson Cancer Center**. Wang kommer att redogöra för nuvarande behandling och det stora medicinska behovet av nya behandlingsalternativ för patienter med NHL och mantelcellslymfom (MCL). Biolnvents ledningsgrupp kommer att ge en uppdatering kring de pågående kliniska studierna avseende BI-1206 för behandling av non-Hodgkins lymfom och solida tumörer, inklusive en översikt över den NHL-data som presenteras vid konferensen ASH (**American Society of Hematology Annual Meeting**) den 11 december.

- **BI-1206 i solida tumörer**

- BioInvent har sedan 2019 ett samarbete med Merck för utvärdering av kombinationen BI-1206 och Mercks välkända cancerläkemedel, anti-PD-1-behandlingen Keytruda, i en klinisk fas I/IIa-studie i patienter med solida tumörer.
- BioInvents prekliniska data för BI-1206 visar att kandidaten kan påverka en viktig mekanism för resistens mot PD1-hämning, vilket skulle kunna göra det möjligt att stärka anti-tumörimmunsvaret hos patienter med solida tumörer.
- Patienterna i denna säkerhets- och tolerabilitetsstudie har tidigare fått behandling med någon av kontrollpunkthämmarna anti-PD-1/PD-L1. Studien utförs på flera kliniker i USA och Europa och utvärderar potentiella tecken på antitumoral aktivitet samt kartlägger uttrycket av potentiella immunologiska biomarkörer som på sikt skulle kunna förutsäga klinisk respons.
- Tidiga resultat förväntas H2 2021. Fas IIa-delen kommer att studera BI-1206/Keytruda kombinationsbehandling i patienter med avancerad lungcancer, melanom och andra typer av maligniteter.
- BioInvent anordnar möte med KOL om BI-1206 den 17 december kl.19.00, där tidiga data kommer att presenteras.



AFFÄRSMODELL - PIPELINE

BI-1808 i solida tumörer och CTCL

Läkemedelskandidaten BI-1808, riktad mot målstrukturen TNFR2, är first-in-class och ingår i BioInvents program för utveckling av antikroppar riktade mot regulatoriska T-celler (Treg). TNFR2 är särskilt uppreglerad på Tregs i tumörmikromiljön och har visat sig vara viktig för tumörexansion och överlevnad och utgör därför ett nytt och lovande mål för immunterapi av cancer. Två olika typer av TNFR2-antikroppar utvecklas av BioInvent. Förutom BI-1808 har bolaget även BI-1910 (en TNFR2-agonist) som är i preklinisk utveckling.

Bolaget ingick i början av augusti 2021 ett andra samarbets- och leveransavtal med Merck som ger tillgång till Keytruda för den vidare kliniska utvecklingen av BI-1808. Avtalet stödjer det rationella i att kombinera anti-TNFR2 med pembrolizumab i den pågående fas I/IIa-studien.

IND-godkännande från FDA

I april 2021 godkände det amerikanska läkemedelverket FDA IND-ansökan avseende en klinisk fas I/IIa-studie med BI-1808. Studien kommer att genomföras i Danmark, Ungern, Storbritannien och Ryssland. Sedan januari 2021 inkluderas patienter i Europa till den första delen av den pågående fas I/IIa-studien som utvärderar säkerhet, tolerabilitet och potentiella signaler på effekt av BI-1808 som monoterapi och i kombination med Keytruda i patienter med äggstockscancer, icke-småcellig lungcancer och CTCL (kutant T-cellslymfom). Studien (NCT04752826) förväntas rekrytera totalt cirka 120 patienter. De första fas I-data förväntas under mitten av 2022.

Dosupptrappning för att bestämma den rekommenderade engångsdosen i fas II

Den pågående fas I-komponenten i studien är uppdelad i två delar:

Del A är en doseskaleringsstudie som utvärderar säkerheten och tolerabiliteten samt farmakokinetik/farmakodynamik för BI-1808 för att fastställa den rekommenderade dosen för fas II (RP2D). Del B kommer att undersöka säkerheten och tolerabiliteten av BI-1808 i kombination med Keytruda.

Den efterföljande fas IIa-delen av studien består av större patientgrupper för att studera potentiella signaler på effekt av BI-1808 som single agent och i kombination med Keytruda, i lungcancer- och äggstockscancerpatienter. En annan kohort kommer att utvärdera BI-1808 som single agent för behandling av kutant (hud) T-cellslymfom (CTCL).

AFFÄRSMODELL - PIPELINE

BT-001 i solida tumörer

Sedan 2017 samarbetar BioInvent och Transgene för att utveckla onkolytiska antikroppskodande viruskandidater för behandling av solida tumörer. Dessa har potential att vara betydligt effektivare än om virus och antikropp ges samtidigt men var för sig.

BT-001 är ett *best-in-class* onkolytiskt virus som utvecklats med hjälp av Transgenes InVir.IO-plattform samt BioInvents teknologiplattformar n-CoDeR och F.I.R.S.T.

BT-001 är designad för att generera både en Treg-avdödande human anti-CTLA-4 antikropp och humant GM-CSF-cytokin. Användningen av ett onkolytiskt virus för att leverera anti-CTLA-4 lokalt och selektivt i tumörmikromiljön möjliggör höga koncentrationer av antikroppen i tumören, vilket ger ett starkare och effektivare antitumörsvär. Genom att minska den systemiska exponeringen till en mycket låg nivå förbättras säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för anti-CTLA-4-antikroppen.

I maj 2021 godkände det amerikanska läkemedelverket FDA bolagens IND-ansökan (Investigational New Drug) för BT-001. Med en IND kan man även inkludera patienter i USA. Sedan i mars 2021 inkluderas patienter till den pågående öppna fas I/IIa, multicenter, doseskaleringsstudien som utvärderar BT-001 som monoterapi och i kombination med pembrolizumab. Studien (NCT04725331) rekryterar för närvarande patienter på kliniker i Frankrike och Belgien. De första fas I-data förväntas H1 2022.

Det övergripande målet med fas I/IIa-studien är att utvärdera säkerhet och tolerabilitet för BT-001 som monoterapi och i kombination med pembrolizumab. Studien är uppdelad i två delar: Del A utvärderar intratumorala injektioner av BT-001 som single agent i upp till 42 patienter med avancerad solid tumörsjukdom. Del B kommer att undersöka intratumorala injektioner av BT-001 i kombination med pembrolizumab i flera grupper om 12 patienter vardera.

Den efterföljande fas IIa-komponenten av studien kommer att utvärdera kombinationsregimen i flera patientgrupper med olika typer av tumörer. Denna breddning i indikationer ger möjlighet att utvärdera kombinationsbehandling för ytterligare maligniteter som traditionellt inte får denna typ av behandling.

Forsknings- och utvecklingskostnader samt intäkter och royalties från läkemedelskandidater som genereras från samarbetet delas 50/50.

AFFÄRSMODELL - PIPELINE

Preklinisk pipeline

BI-1607

Att förstå resistensmekanismerna för olika klasser av antikroppsbaseade läkemedel och att övervinna resistensen kan komma att förbättra behandlingsutfallet för cancerpatienter ytterligare. BI-1607 är en human FcγRIIB-blockerande antikropp med en ny verkningsmekanism, utformad för att förstärka FcγR-beroende anti-tumörsvär medierade av andra antikroppar än rituximab (anti-CD20) och pembroluzimab (anti-PD-1).

BI-1607 blockerar den immunhämmande signalen av FcγRIIB och har potential att förbättra aktiviteten hos Fc-beroende terapeutiska antikroppar. Inlämning av ansökan om kliniskt prövningstillstånd (CTA) förväntas ske under H2 2021. Klinisk utveckling beräknas inledas under 2022.

BI-1910

Biolnvent har identifierat tumörnekrosfaktorreceptor 2 (TNFR2), en medlem av den så kallade TNFR superfamiljen (TNFRS), som en intressant målmolekyl för cancerbehandling. TNFR2 är särskilt uppreglerad på tumörassocierade, regulatoriska T-celler (Tregs) och har visat sig viktig för Treg-cellernas immunhämmande aktivitet. Som en del av bolagets Treg-program har Biolnvent identifierat och karakteriserat ett brett spektrum av TNFR2-specifika antikroppar med hjälp av n-CoDeR-biblioteket och screeningverktyget F.I.R.S.T, där ovan nämnda BI-1808 (kliniska studier) och BI-1910 (under preklinisk utveckling) är de ledande kandidaterna.

Bolagets längst framskridna antikropp mot TNFR2 (BI-1808) är en ligand-blockerande antikropp. BI-1910 är en agonistisk immunaktiverande TNFR2-antikropp som kraftigt ökar det specifika T-cellssvaret mot cancerceller.



Sammanställning av de kliniska programmen

Program	Indikation	Upptäckt	Preklinisk	Fas I	Fas II	Partner
<i>Mål: RcyRIIB</i>						
BI-1206/rituximab	NHL (MCL) MZL, iFL			X		CASI
BI-1206/pembroluzimab	Solida tumörer			X		CASI, MSD
BI-1607	Solida tumörer		X			
<i>Mål: CTLA-4 och TNFR2</i>						
BT-001 (CTLA-4, GM-CSF)	Solida tumörer			X		Transgene
BI-1808 (TNFR2)	Solida tumörer			X		MSD
BI-1910 (TNFR2)	Solida tumörer		X			

BioInvent avser att lämna in en CTA för BI-1607 före årsskiftet 2021/22, som beskrivits i texten ovan.

AFFÄRSMODELL - FORSKNINGSSAMARBETE

Forskningssamarbete med Pfizer

År 2016 inledde BioInvent ett forskningssamarbete med Pfizer om att ta fram målstrukturer och antikroppar för att omprogrammera tumörassocierade myeloida celler (TAM) för att förhindra och skydda mot cancer. Myeloida celler är en typ av vita blodkroppar som ingår i kroppens icke-specifika immunsystem, men som kan utnyttjas av cancertumörer för tillväxt, spridning och skydd mot kroppens immunattacker.

Forskningsprojektet ledde fram till att man fann två målstrukturer som utvecklats med hjälp av F.I.R.S.T-plattformen, vilket utlöste en milstolpsersättning om 0,3 MUSD till BioInvent under 2019.

I december 2020 meddelade man att Pfizer valt antikroppar riktade mot de tidigare identifierade målstrukturerna, vilket medförde en betalning om 3 MUSD till BioInvent. Avtalet med Pfizer innebär potentiella milstolpsbetalningar till BioInvent om upp till 100 MUSD för en kommersialiserad produkt, exklusive tvåsiffriga royalties.



IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

Bolagets framtida utveckling beror i stor utsträckning på att de kan få och behålla patentskydd för nya produkter och för egna teknologier, exempelvis F.I.R.S.T-plattformen. Arbetet med att få ett effektivt patentskydd är därför centralt i alla Bioinvents projekt.

Bolagets patent och patentansökningar avser olika antikroppsprodukter som utvecklas och deras användning som läkemedel, samt bolagets teknologi för utveckling av antikroppsläkemedel. Den interna kunskapen kring produkter och teknikplattformar utgör även den en viktig immateriell tillgång för Bioinvent.



IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

Publika patent och patentansökningar för kliniska program och teknologiplattformar

Program	Kommentar	Status på de största marknaderna ¹				Utgångsår ³
		Europa ²	USA	Japan	Kina	
BI-1206/rituximab	Två patentfamiljer som avser användning av anti FcγRIIB-antikroppar i kombination med andra antikroppar framför allt för behandling av cancer i specifika patientgrupper	Ett beviljat patent, en ansökan under be-handling	Ett beviljat patent, tre ansökningar under behandling	Två beviljade patent, två ansökningar under behandling	Ett beviljat patent, en ansökan under behandling	2035
BI-1206/pembrolizumab	En patentfamilj	I internationell fas				2040
BI-1808	En patentfamilj	En ansökan under behandling	En ansökan under behandling	En ansökan under behandling	En ansökan under behandling	2039
BT-001 ⁴	En patentfamilj som avser anti-CTLA 4 antikroppar och onkolytiska virus som uttrycker sådana antikroppar	En ansökan under be-handling	En ansökan under be-handling	En ansökan under be-handling	En ansökan under be-handling	2039

Fortsättning på nästa sida



IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

Teknologi	Kommentar	Status på de största marknaderna ¹				Utgångsår ³
		Europa ²	USA	Japan	Kina	
F.I.R.S.T	Två patentfamiljer som avser selektering och identifiering av antikroppar som binder till antigen-strukturer i komplexa blandningar, såsom celler, med användning av mycket diversifierade bibliotek, såsom n-CoDeR	Två beviljade patent	Tre beviljade patent	Ett beviljat patent	En ansökan under be-handling	2033

1 Patentansökningar/patent kan vara under behandling/ha beviljats i flera länder.

2 Beviljade Europa-patent valideras i enskilda länder, vanligtvis 20–24 länder.

3 Utgångsår anges här som det senaste år något patent i aktuella patentfamiljer löper ut. Löptiden beräknas normalt som 20 år från ansökningsdatumet, men är beroende av beviljande och att alla förnyelseavgifter betalas, samt i synnerhet för USA, av så kallad Patent Term Adjustment eller Terminal Disclaimer.

4 Samägs med Transgene.

REFERENSAFFÄRER

REFERENSAFFÄRER

Utvecklingen inom immunonkologiområdet följs med stort intresse från flera av världens största läkemedelsbolag, vilka lägger ned stora resurser för att positionera sig på en högt värderad marknad med en ständigt ökande efterfrågan på nya lovande projekt.

Under 2010-talet var teknologiplattformar föremål för intresse från större aktörer, vilket tabellen på nästa sida visar, även om utvecklingsprojekten historiskt har betingat högre förskottsbetalningar.

Stort intresse trots pandemi

Utvecklingen under 2020 visade att inte ens covid-19-pandemin kunde lägga sordin på riskviljan. Projekt inom immunonkologi var involverat i inte mindre än 49 procent av alla affärstransaktioner för hela fältet av utlicensieringar av läkemedelskandidater, samt representerade 66 procent av det offentliggjorda totalvärdet. Faktum är att av de 21 läkemedelslicensavtalen inom cancerområdet som var värda mer än 1 miljard USD, utgjorde IO-relaterade tillgångar 15 av dessa. AstraZenecas partnerskap med Daiichi Sankyo står ut med 1 miljard USD upfront och med ett totalt potentiellt värde om 6 miljarder USD för licensieringen av datopotamab deruxtecan.

Merck & Co licensierade Seattle Genetics fas II-kandidat ladiratuzumab vedotin för 600 miljoner USD upfront i en affär potentiellt värd totalt 3,2 miljarder USD. Under 2020 licensierade AbbVie sektorkollegan Genmabs fas II-bispecifika antikroppar för 750 miljoner USD upfront och med ett totalt beräknat värde på 3,9 miljarder dollar, medan Genentech licensierade Bicycle Therapeutics plattform för läkemedelsupptäckter för totalt 1,7 miljarder USD plus 30 miljoner USD upfront.

En noterbar affär under 2021 var Novartis inlicensiering av BeiGenes PD-1-hämmare tislelizumab för totalt 2,2 miljarder USD och med 650 miljoner USD upfront. Några andra nyckelaffärer och FoU-samarbeten under tidigare år kan ses i tabellen på nästa sida.



REFERENSAFFÄRER

Datum	Licensgivare	Licenstagare/förvärvare		Totalt värde (USD)	Förskottsbetalning (USD)
2021	Maverick	Takeda	Förvärv	525 m	
2021	Debiopharm	Merck	Xevinapant	1,08 mdr	188 m
2021	Boston Immune Technologies & Therapeutics	Beigene	TNFR2	105 m	16,6 m
2021	Beigene	Novartis	Tislelizumab	2,2 mdr	650 m
2020	Seattle Genetics	Merck	Iadiratuzumab vedotin	3,2 mdr	600 m
2020	Daichii Sankyo	AstraZeneca	DS-1062	6 mdr	1 mdr
2020	Genmab	AbbVie	Bispecifika antikroppar	3,2 mdr	750 m
2020	Bicycle Therapeutics	Genentech	Plattform	1,7 mdr	30 m
2019	Merck	GlaxoSmithKline	M7824	4,2 mdr	300 m
2018	Affimed	Genentech	Plattform	4,9 mdr	96 m
2018	Eisai	Merck	Lenvatinib	5,7 mdr	300 m
2018	Sangamo Therapeutics	Gilead Sciences/Kite	Plattform	3,01 mdr	150 m

FINANSIELL STATUS

FINANSIELL STATUS

Som i de flesta utvecklingsbolag är finansieringen av yttersta vikt och genom åren har BioInvent attraherat både kapital och nya ägare.

I BioInvents senaste delårsrapport redovisade bolaget en omsättning om 3 Mkr och en förlust om 62,6 Mkr samt ett negativt kassaflöde om 57,5 Mkr från den löpande verksamheten och investeringsverksamheten. Bolagets kassa uppgick till 1 257 Mkr vid utgången av det tredje kvartalet. Bolaget uppgav vid rapporttillfället att man bedömer att verksamheten är finansierad till och med 2024 med den nuvarande planeringen.

BioInvent hade vid utgången av tredje kvartalet 85 personer anställda och en soliditet som uppgick till 95 procent, vilket indikerar att bolaget finansieras av det egna kapitalet.

Minskad försäljning ett tecken på ökad aktivitet

Även om bolagets intäkter minskade väsentligt under den senaste rapportperioden jämfört med tidigare perioder, är det ett tecken på att verksamheten har blivit mer inriktad på de interna utvecklingsprojekten. Kostnaderna jämfört med tidigare vilket även det signalerar att mer resurser allokeras till interna projekt.

Framgångsrika kapitalanskaffningar

Bolaget genomförde under 2020 en riktad emission om cirka 487 Mkr till en rad svenska och internationella institutionella investerare samt en kraftigt övertecknad kompositionsemission om cirka 139 Mkr före transaktionskostnader. Därutöver har BioInvent under 2021 genomfört en riktad emission om cirka 962 Mkr till bl.a Redmile Group samt flera av de investerare som deltog i den riktade emissionen under 2020. I och med detta ägs bolaget till 70 procent av institutionella investerare.

Utspädningseffekten uppgick till cirka 32,7 procent och BioInvents börsvärde uppgick till cirka 2,1 miljarder kr den 27 september, omkring 17 procent högre än vid årsskiftet.

De lyckade kapitalanskaffningarna och det ökade börsvärdet reflekterar lovande avancemang i utvecklingsportföljen.

Finansiell kalender	Datum
Delårsrapport för fjärde kvartalet och bokslutskommuniké för 2021	23 februari 2022
Årsstämma	28 april 2022

BIOSTOCKS KOMMENTAR

BIOSTOCKS KOMMENTAR

Immunonkologi är ett område som under det senaste årtiondet tilldragit sig stort intresse från läkare, patienter, forskare och finansiärer. Framstegen inom området har varit betydande, men ännu finns ett stort behov av att driva utvecklingen framåt. Bedömare har uppskattat att den totala marknaden för immunonkologiska terapier kommer att nå ett värde om 131 miljarder USD år 2025.

Antalet affärer och transaktionsvärdena inom området ökar, samtidigt som antalet kliniska studier skjuter i höjden. Sammantaget karaktäriseras BioInvents verksamhetsområde av hög tillväxt, en sjudande innovationsanda och ett omfattande bakomliggande medicinskt behov inom hela spektrat av cancersjukdomar.

Det faktum att fler institutionella investerare har valt att ta position i BioInvent är en indikation på potentialen i bolaget och en värdemätare på deras arbete med att positionera sig i den hårda globala konkurrensen.

BioInvents patientcentrerade screeningmetod, F.I.R.S.T, tillsammans med antikroppsbiblioteket n-CoDeR har lagt grunden till bolagets breda pipeline med snart fem projekt i klinisk fas. Produktionsanläggningen genererar intäkter till bolaget vilket sänker den finansiella risken. I kombination med kvalificerad personal, kommer BioInvent att fortsätta att generera nya upptäckter och blivande projekt som bolaget kan driva vidare eller utlicensiera.

Management, med vd Martin Welschhof i spetsen, har lång internationell erfarenhet av läkemedelsutveckling och finansiering, samt djup kunskap inom immunonkologi. Även styrelsen består av personer med solid historik inom entreprenörskap, life science och besitter finansiell expertis.

Den främsta värde drivaren är bolagets pipeline, som idag innehåller fyra kliniska projekt med ett femte på gång. Med en bred projektportfölj, en stabil kassa, etablerade samarbeten samt stöd från långsiktiga ägare, har BioInvent goda förutsättningar att långsiktigt realisera värdet av sina tillgångar.

Avslutningsvis har bolaget lämnat två konkreta värdehöjande uppdateringar under året avseende fas I-studien med BI-1206 och rituximab som dels pekar på en varaktig och fullständig respons som varar i minst 12 månader, och dels på att BI-1206 inte bara återställer anti-tumörsvaret, utan också ger en varaktig effekt i många patienter.

BioInvent kommer att anordna ett webinarium om BI-1206, för behandling av NHL och solida tumörer den 17 december, som gästas av KOL Michael Wang, M.D., professor vid institutionen för lymfom och myelom vid MD Anderson Cancer Center. BioInvents ledningsgrupp kommer att ge en uppdatering kring de pågående kliniska studierna inklusive en översikt över den NHL-data som presenteras vid ASH-konferensen den 11 december.

DISCLAIMER

Detta är en statusrapport utförd av BioStock på uppdrag av det analyserade Bolaget. BioStocks ersättning för analysen har bestämts på förhand och ersättningen är oavhängig analysens innehåll och slutsatser. Innehållet i denna analys baseras på offentlig information inhämtad genom egen research och källor som t.ex. finansiella rapporter, Bolagets hemsida, publika presentationer samt via kontakt med Bolagets representanter. Informationen om Bolaget har faktagranskats och godkänts för publicering av Bolaget. Analysen innehåller subjektiva bedömningar om framtiden vilket skall anses medföra osäkerhet. Eventuella värderingar av Bolag, produkter och marknad har utförts av BioStocks analytiker. Analytikern äger ej aktier i Bolaget. Denna statusrapport skall ej betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i Bolaget och skall ej tolkas som finansiell rådgivning. BioStock kan ej garantera att de slutsatser som presenteras i rapporten kommer att uppfyllas. BioStock kan ej hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna statusrapport. BioStock står ej under Finansinspektionens tillsyn och behöver därmed ej följa de regler som annars gäller för analysföretag som står under Finansinspektionens tillsyn.

KONTAKTUPPGIFTER

BioStock AB

Medicon Village

Scheeletorget 1

223 81 Lund

red@biostock.se