

Styreleders refleksjoner om Lytix Biopharma

Innledning

Dette informasjonsskrivet er utarbeidet utelukkende for å være en introduksjon til Prospektet. Informasjonen er således ikke uttømmende. Enhver investeringsbeslutning må baseres på investors vurdering av Prospektet i sin helhet.

Status i Lytix Biopharma

Lytix Biopharma er inne i en avgjørende periode hvor selskapets fremtid avhenger av evnen til å demonstrere solide pasientresultater. Mye læring er gjort i klinisk fase I, som har til hensikt å kartlegge bivirkninger og finne optimal dosering. I de pågående klinisk fase I/II studiene er det også påvist god effekt av behandlingen, selv om det foreløpig ikke er tilstrekkelig med data til å indikere et gjennombrudd. Selskapet har solide pre-kliniske resultater og kombinert med erfaring og kunnskap opparbeidet i de kliniske forsøkene, har vi sterk tro på at vi vil klare å demonstrere overbevisende kliniske resultater. Grunnen er enkel; Lytix' teknologiplattform er unik og klinisk relevant, og kan spille en avgjørende rolle i en vellykket immunterapibehandling.

Lytix' teknologiplattform består av peptider og små molekyler som er i stand til å drepe kreftceller på en slik måte at pasientens eget immunsystem blir aktivert (gjennom immunogen celledød). Virkemåten til preparatene er ideell for å gjøre kalde kreftsvulster varme («cold to hot»), det vil si å endre en svulst som mangler immunceller til en svulst som innehar immunceller. Med dette blir pasienten selv bedre rustet til å kjempe mot kreften og samtidig bli mer mottakelig for andre immunterapier.

Årsakene til at selskapet har hatt svakere fremdrift enn planlagt er mange og sammensatte:

- Krav til pasientsikkerhet kombinert med faktorene nedenfor gjorde det krevende å utforme optimale behandlingsregimer i selskapets kliniske studier, et blodtryksfall hos en av pasientene førte for eksempel til stopp og redesign av studiet.
- Selskapet var tidlig ute i utviklingen av medikamenter for bruk i immunterapibehandling, og det tok lang tid å forstå virkningsmekanismene i preparatene og plassere dem i det «immunologiske landskapet».
- Selskapets utradisjonelle behandlingsregime med injeksjon av preparatet direkte i kreftsvulsten har bidratt til utfordringer for selskapet.
- Selskapet har ikke vært tett nok på sine samarbeidspartnere.
- Selskapets ledelse har ikke vært optimalt sammensatt for å håndtere ovennevnte utfordringer.

Det er flere faktorer som underbygger at selskapet vil bli i bedre i stand til å demonstrere solide kliniske resultater i fremtiden:

- Virkningsmekanismene i selskapets preparater er forstått bedre og plassert i det immunologiske landskapet.
- Forståelsen for immunterapiens plass i kreftbehandling er økende og akseptert som den viktigste drivkraften for bedre kreftbehandling.
- Injeksjon av preparater i kreftsvulster har de siste årene fått økende aksept som en naturlig og nødvendig del av optimal kreftbehandling.
- Selskapet har sterke relasjoner til ledende internasjonale miljø innen forskning, pre-klinikk og klinikk og det er tatt flere initiativ til å utvide dette. Dette vil sikre optimal studiedesign.
- Endret strategi til flere kliniske studier med færre pasienter for å sikre raskere resultat og flere «skudd på mål».

Lytix Biopharmas posisjon i moderne kreftbehandling

Kreftbehandling har tradisjonelt inneholdt kirurgi, cellegift, stråling, og målrettede terapier. De siste årene har det vært en rivende utvikling innen immunterapi for kreft, og det representerer på mange måter et paradigmeskifte i kreftbehandling. Behandlingen aktiverer og stimulerer pasientens eget immunsystem slik at kreftcellene blir gjenkjent og angrepet. Immunsystemets grunnleggende funksjon er nemlig å forsvare kroppen mot fremmede elementer som parasitter, bakterier og virus, men også kroppens egne «feilproduserte celler» som kan utvikle seg

til kreftceller/kreftsvulst. Denne kampen pågår kontinuerlig og foretas av kroppens immunceller (bl.a T-celler), og under normale omstendigheter håndterer immunsystemet oppgaven på utmerket måte. I noen tilfeller klarer imidlertid ikke immunforsvaret å gjenkjenne og drepe kreftcellene, og pasienten utvikler kreft.

De første legemidlene som ble introdusert på markedet er de såkalte «immun sjekkpunkthemmerne» (engelsk «Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs»). Omsetningen av disse legemidlene i 2017 var ca USD 10 milliarder. Immunsystemet er nøye regulert gjennom ulike sjekkpunkt som både kan stimulere og hemme immunresponsen. Kreftceller vet å utnytte dette og kan oppnå immunologisk toleranse gjennom disse signalveiene. Behandlingsmetoden går da ut på å øke immunaktiviteten ved å fremme co-stimulerende signaler eller motvirke hemmende signaler. Selv om flere pasienter opplever fantastiske resultater er likevel den store utfordringen innen immunterapi fellet en lav responsrate og stor variasjon i effekt av behandlingen..

Generelt kan aktiveringen av immunsystemet forklares i en syvtrinns syklus, se figur 1 nedenfor. Alt starter ved at en versjon av immunceller (Dendritiske celler, DC's) blir presentert for muterte og kroppsfremmede proteiner (antigener) på kreftcellene eller rester av døde kreftceller. Disse antigenene blir prosessert og fraktet av immunceller til lymfeknutene der de presenteres for T-celler og fører til masseproduksjon av spesialtilpassede immunforsvarceller (T-celler) som har som oppgave å drepe den aktuelle typen kreftceller som er identifisert. T-cellene blir så fraktet via blodet og har som oppgave å infiltrere kreftsvulsten, gjenkjenne kreftceller og drepe disse.

CANCER IMMUNITY CYCLE

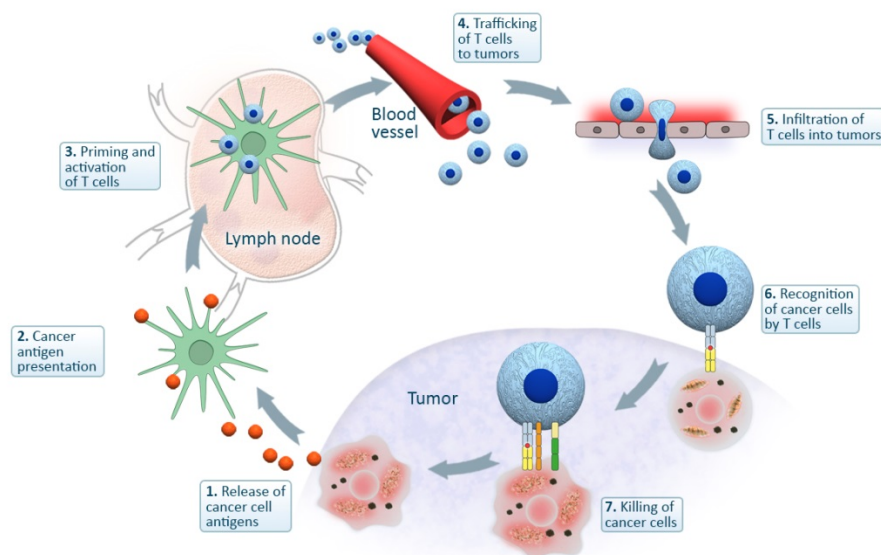


Figure 1. The Cancer-Immunity Cycle (by Chen and Mellmann, *Immunity*, 2013). The tumor immunity cycle is divided into seven major steps, starting with the release of antigens from the cancer cell and ending with the killing of cancer cells.

- **Steg 1:** Antigen og fare signaler slippes fri fra kreftcellene.
- **Steg 2:** Antigenene tas opp av spesialiserte "antigen-presenterende celler, som for eksempel dendritiske celler (DC)".
- **Steg 3:** De dendritiske cellene vandrer fra svulsten til lymfeknuter og presenterer antigenene for T cellene (immuncellene som angriper kreftcellene). Dette leder til modning og aktivering av T celler rettet mot tumor antigenene.
- **Steg 4:** Aktiverte T celler vandrer til svulstene gjennom blodstrømmen.
- **Steg 5:** T cellene infiltrerer svulsten.
- **Steg 6:** T cellene som har infiltrert svulsten gjenkjenner kreftcellene som uttrykker antigenene som ble presentert av DC'ene i steg 3.
- **Steg 7:** Til slutt vil T cellene drepe kreftcellene basert på gjenkjenning av antigenene. Når kreftcellene er drept vil antigen slippes fri og prosessen vil starte igjen fra steg 1.

Det er flere grunner til at immunsystemet ikke fungerer optimalt hos kreftpasienter:

- Kreftcellene klarer å skjule seg for dendritt-cellene og avslører dermed ikke sin identitet
- Immuncellene klarer ikke å gjenkjenne antigenene, de er ikke kroppsfremmede nok
- Hemmende mekanismer i lymfeknutene som hindrer aktivering og produksjon av T-celler.
- Aktiverte T-celler kan hindres i å infiltrere kreftsvulsten på grunn av barrierer (svulsten er ofte innkapslet)

- T-cellene kan bli undertrykt av lokale hemmende substanser som kreftcellene skiller ut i selve svulsten.

Vellykket immunbehandling kan i grove trekk sies å være avhengig av tre faktorer:

- Kraftig eksponering av kreftcellenes antigener
- Aktivisering av et stort antall T celler med de rette egenskapene inn i svulsten
- Blokkering av kreftcellenes forsvar mot angrep

Det er derfor nå klart at fremtidens immunterapi vil bestå av en kombinasjon av flere legemidler, som kan bidra i hvert sitt trinn i denne syklusen.

Lytix' patenterte onkolytiske preparater har en sterk og naturlig posisjon i immunsyklusens trinn 1 der immunsystemet alarmeres om kreften gjennom at kreftcellene sprenge (lysering) på en unik måte der immunsystemet blir aktivert og kreftcellenes antigener blir eksponert. Denne behandlingen kan utgjøre en grunnpilar i fremtidens immunterapi av kreftsvulster og sikre bedre effekt med mindre bivirkninger av kombinasjonsbehandlinger. Selskapet har bevist i kliniske tester at LTX-315 gir en kraftig økning av T-celler i svulster hos rundt 80 prosent av pasientene. Selskapet har videre gode indikasjoner på at T-cellene som infiltrerer svulsten er de riktige T-cellene, altså rettet mot kreftcellene i svulsten.

T-celle infiltrasjon hos 80 prosent av pasientene er svært gode resultater, og selv om konkurransen er stor i immunmarkedet er de fleste av dagens medikamenter og preparater i utvikling rettet mot å løse problemer i trinn 3 til 7 i immunsyklusen. Det er kun onkolytiske peptider og onkologiske virus som fokuserer på å alarmere immunsystemet gjennom immunogen celledød; trinn 1, og vise frem mutert genmateriale i trinn 2 i syklusen. Virusbehandling har vist seg å ha mange ulemper, og på de aller fleste områder er lytiske peptider et foretrukket preparat. Lytix Biopharma er i en unik posisjon og alene om å bruke et onkolytisk peptid til å alarmere immunsystemet om kreften.

Preparatenes unike virkningsmekanisme er illustrert i figur 2. Injisering i svulsten fører til immunogen kreftcelledød, der en gjennom oppløsning (lysering) av kreftcellemembraner, frigjør og synliggjør kreftcellens uønskede elementer for immunsystemet.

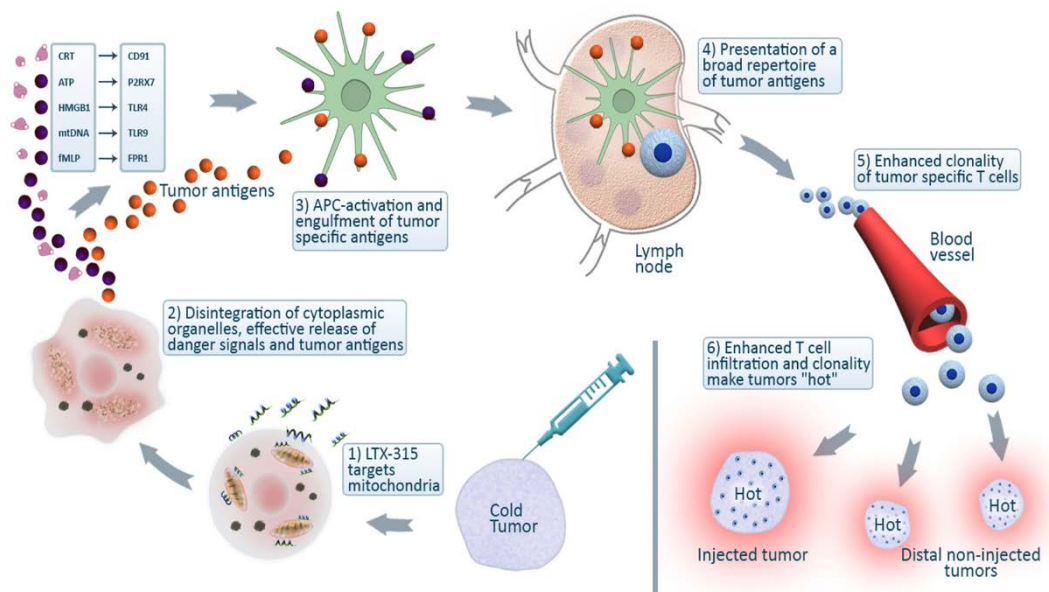


Figure 2. (1) Following local administration of the tumor with LTX-315, the oncolytic peptide is internalized and targets the mitochondria. (2) This event is followed by disintegration of other intracellular compartments resulting in release of danger signals and tumor antigens. (3) The danger signals activate different types of immune cells including antigen presenting cells (APC activation). The activated antigen specific cells engulf the released tumor antigens (4) and migrate to the lymph node for antigen presentation for T cells. (5) Since a number of tumor antigens are released, a diversity of T cell clones recognizing different tumor antigens will be generated. (6) The different T cell clones will then migrate into circulation and infiltrate tumors, making the tumor microenvironment T cell inflamed (hot).

Planer framover

Som nevnt ovenfor er det anerkjent at vellykket immunbehandling er avhengig av at en aktiverer T-celler i stort nok antall og med de rette egenskapene inn i kreftsvulsten, samt at en klarer å bryte ned kreftcellenes egne forsvarsverk. Denne erkjennelsen var bakgrunnen for selskapets fase 1 kombinasjonsstudier, som selskapet nå ferdigstiller.

Det er også avgjørende at T cellene som kommer tilbake fra lymfeknutene via blodstrømmen er de riktige T-cellene, som kjenner igjen kreftcellene. I det planlagte kliniske studiet med Adoptiv T Cell Therapy skal vi bevise dette. Her skal pasientene først behandles med LTX-315 og deretter tas svulsten ut og T cellene dyrkes opp i et stort antall, før de injiseres tilbake i pasienten (Adoptiv T Cell Transfer).

Selskapet har erfart at utvikling av optimale behandlingsregimer innen immunterapi er en kompleks reise i delvis ukjent terreng. Selskapet planlegger derfor å gjennomføre en rekke mindre kliniske forsøk som har som mål å bevise preparatens kliniske relevans. Dette skal vi klare å gjøre i løpet to år.

Gjennomføring av kliniske studier med færre pasienter er et strategisk valg. Færre pasienter vil gi lavere kostnader og bedre kontroll på gjennomføring, for eksempel når det gjelder til pasienttilgang og oppfølging av den enkelte pasient. Planen er også å få en tettere interaksjon mellom klinikk og laboratorium slik at studiene genererer resultater raskere. For hver krone investert skal dette kunne generere flere og bedre resultater med bedre kontroll, lavere risiko og lavere overheadkostnad per pasient som blir innrullert enn det som er vanlig med større studier.

Figuren nedenfor viser planlagte studier gjennomført i løpet av de nærmeste to årene:



Figur 3. Klinisk utviklingsprogram.

I tillegg til å avslutte de pågående tre-armede kliniske forsøk i løpet av første halvdel av 2018, viser figuren ovenfor selskapets planer om å starte opp rekke nye kliniske forsøk:

- Sarcoma (LTX 315 + Adoptive T-cell transfer). Kreft i vev/muskler. Studie der T-celler fra pasienter behandlet med LTX-315 fjernes fra pasienten, dyrkes opp (masseproduseres) og analyseres for siden å tilføres tilbake til pasienten. Hensikten med studien er å bevise at LTX 315 ikke bare øker antall T celler i kreftsvulsten, men at T-cellene som LTX-315 genererer også er rettet mot pasientens kreftceller.
- Triple negative breast cancer (LTX 315 + anti-CTLA-4). Brystkreft. Studien er videreføring av tidligere fase I/II studie. Ambisjonen er, gjennom ytterligere optimering av behandlingsregimet, å bevise at LTX-315 i kombinasjon med immunologisk sjekkpunkthemmer (anti-CTLA-4) medfører vesentlig bedre resultater enn sjekkpunkthemmere alene i behandling av brystkreft.
- Cold Tumors (LTX-315 different combinations). Flerarmede studie der en kjører mange potensielt kortvarige studier med et fåtall pasienter i hver studie. LTX 315 kombineres med diverse immunologiske sjekkpunkthemmere, der en fortløpende evaluerer resultatene og raskt danner grunnlag for å utvide eller forkaste de enkelte armer i studien (pick-the-winner strategy). Rasjonalet er at ved dette vil en effektiv, billig og raskt avdekke relevante studieveivalg. Målet er ikke bare å bevise at LTX 315 transformerer injiserte kalde svulster til varme svulster, men at en også oppnår det samme i «ikke injiserte» svulster, og til syvende og sist er målet å bevise at behandlingen generere signifikante og klinisk relevante resultater.

- Liver Cancer (LTX 401). Studie der LTX 401-preparatet skal injiseres i lever. Målet er å bevise at 401 preparatet kan anvendes på en sikker måte i behandling av dyptliggende svulster, og at en gjennom injisering oppnår immunstimulerende effekt i både injisert og «ikke injiserte» svulster med positive resultat for pasientene.

Avsluttende kommentarer

Lytix Biopharma har en unik og patentert posisjon innen immunterapi som eneste aktør med et lett håndterlig onkolytisk peptid som aktiverer kroppen selv til å bekjempe kreften. Selskapet er overbevist om at preparatene har potensiale til å sikre betydelig infiltrasjon av T-celler i både i injiserte og «ikke-injiserte» kreftsvulster. Videre kan dette være «the missing link» som kan forbedre pasientresultatene i immunterapi. Videre er det indikasjoner på at selskapets preparater kan forberede resultatene innen mer tradisjonell kreftbehandling (kirurgi, cellegift og strålebehandling).

Selskapet gjennomførte i april 2018 en rettet emisjon mot deler av selskapets aksjonærer, og sikret seg i den forbindelse ca. 52 millioner kroner i ny egenkapital. Selskapet inviterer nå alle selskapets aksjonærer til en ny emisjon på ca. 47,5 millioner kroner (5 millioner Euro), hvor aksjonærer som tegnet seg i forrige runde har forpliktet en tegning på 11,4 millioner. De av selskapets aksjonærer som ikke fikk tilbud om å delta i emisjonen i april vil prioriteres. Selskapet planlegger å gjennomføre ytterligere finansiering på et senere tidspunkt for å fullfinansiere selskapets planlagte aktiviteter de neste to årene.

Siden april 2018 er selskapet revitalisert og går fremover med ny strategi og et fokusert og sterkt team. Selskapets ledelse er endret og styret er blitt mindre og mer aktivt der 3 av 4 styremedlemmer har investert vesentlige beløp i selskapet. Faste kostnader er redusert med 7-8 millioner på årlig basis.

Selskapet møter sterk interesse fra internasjonalt ledende miljøer innen immunterapi, og et tett samarbeid vil sikre optimalt design og gjennomføring av kliniske studier framover. Som et ledd i dette vil selskapet rette sterkere fokus mot USA både med tanke på utvikling og finansiering av selskapet, og det er tanker om etablering av kontor i USA. Et viktig steg på denne veien er å sikre interesse fra investorer som kan bistå selskapet med å etablere selskapet mot amerikanske investormiljø. I det hele er selskapet nå satt opp for en positiv utvikling de neste årene, og det blir spennende å følge utviklingen. Vi håper du vil være med på reisen gjennom å delta i emisjonen. Denne emisjonen skjer også til det som jeg mener er en attraktiv prising på et selskap med store muligheter fremover.