


IMMUNICUM
ALLOGENEIC DC-BASED IMMUNOTHERAPIES





# Innehåll

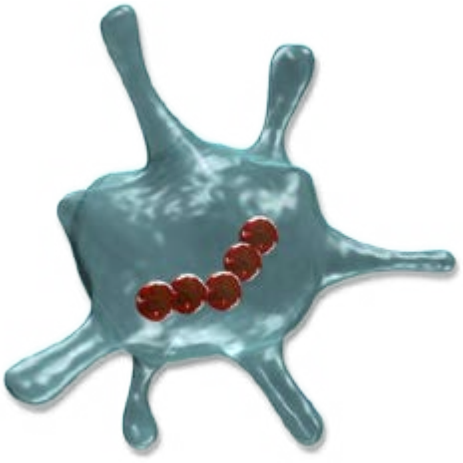

| | |
|---|---|
| IMMUNICUM I KORTHET | 3 |
| VD HAR ORDET | 7 |
| LÄKEMEDELS-<br>UTVECKLINGENS OLIKA STEG | 8 |
| TEKNOLOGIPLATTFORMAR | 10 |
| MARKNAD | 23 |
| ORGANISATION | 30 |
| AKTIEN OCH ÄGARFÖRHÅLLANDEN | 33 |
| FÖRVALTNINGSBERÄTTELSE | 34 |
| FINANSIELLT SAMMANDRAG | 36 |
| RESULTATRÄKNING | 37 |
| BALANSRÄKNING | 38 |
| KASSAFLÖDESANALYS | 40 |
| REDOVISNINGSPRINCIPER<br>& BOKSLUTSKOMMENTARER | 41 |
| NOTER | 42 |
| UNDERSKRIFTER | 45 |
| REVISIONSBERÄTTELSE | 46 |
| BOLAGSORDNING | 47 |

# *Immunicum i korthet*

*Immunicum® är ett biomedicinskt företag som utvecklar unika terapeutiska cancervacciner baserade på två olika plattformsteknologier, COMBIG och CD70. Företaget grundades 2002 som en avknoppning från Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.*

Dess grundare (tre forskare) hade varit verksamma inom området immunologi under många år och studerat processen för hur kroppen stöter bort ett transplanterat organ. Grundtanken var först att försöka hämma denna rejektionsprocess när man insåg att den istället kunde utnyttjas för att lära kroppen att även stöta bort skadliga substanser, som till exempel cancerceller. Det visade sig nämligen att den främsta orsaken bakom rejektion av transplanterade organ är de medföljande vita blodkropparna från donatorn, allogena dendritceller, vilka man började utnyttja som immunförstärkare vid vaccination mot cancer.

År 2002 bestämde sig grundarna för att patentera sin upptäckt och bildade därför ett aktiebolag ur vilket man kunde sälja andelar för att finansiera en patentansökan. De nästkommande fem åren bedrevs ett flertal provrörs- och djurförsök som bekräftade verkningsmekanismen och vilket resulterade i flera publikationer i vetenskapliga tidskrifter. Under 2007 och 2008 strukturerades Bolaget om med ny ledning, nya styrelsemedlemmar och ett Vetenskapligt Råd (VR) och sedan dess har många viktiga milstolpar nåtts (se tabell s.6). Immunicums projektportfölj består av fyra olika projekt, varav två i klinik, som skyddas av ett svenskt patent, ett europeiskt patent, ett amerikanskt patent och fem pågående patentansökningar.



# AFFÄRSIDÉ

Immunicums mål är att i framtiden erbjuda cancerpatienter ett nytt behandlingsalternativ som förbättrar både överlevnad och livskvalitet. Immunicums affärsidé är att utveckla terapeutiska cancervacciner genom kliniska fas II-studier och sedan licensiera produktkandidaterna till större läkemedelsföretag. Eftersom Immunicums vacciner bygger på plattformsteknologier kan Företaget utveckla vacciner mot många olika cancertyper. Utöver royalty förväntas licensieringsavtalen generera större engångsbetalningar för varje milstolpe som nås, vilket kommer att ge Företaget möjlighet att validera vaccinernas effekt i flera indikationer.

# PROJEKTPORTFÖLJ

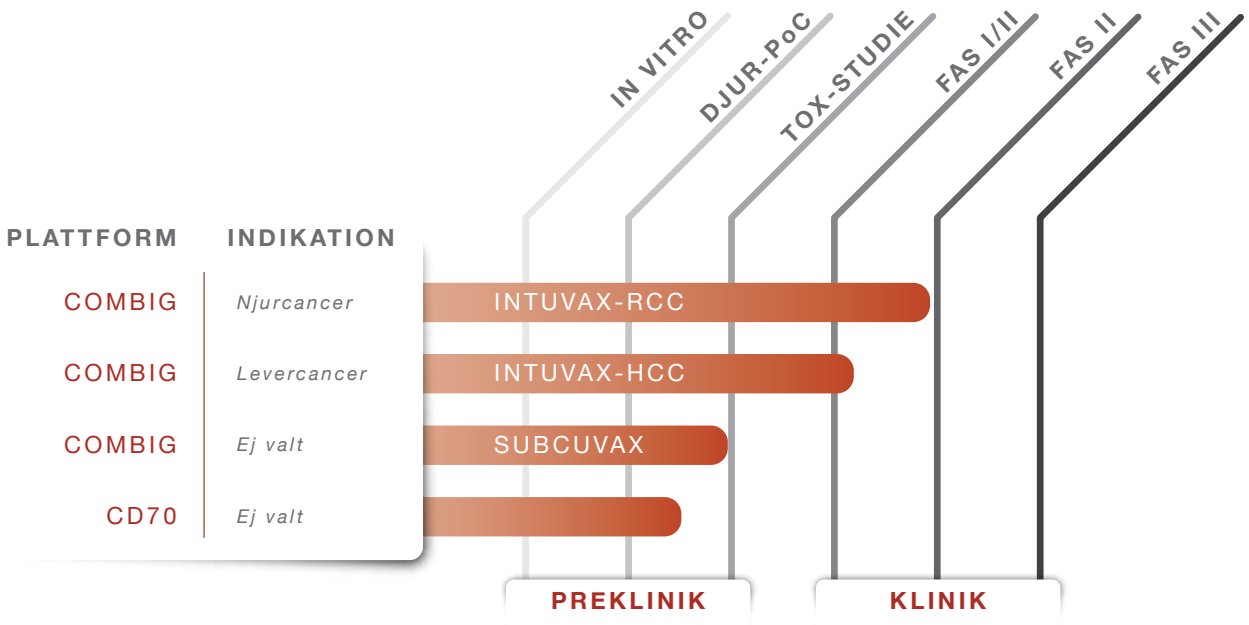
Immunicum har för närvarande fyra pågående projekt dock med starkt fokus på det som baseras på den prioriterade COMBIG-plattformen, vilken används för att utveckla vaccinerna INTUVAX® och SUBCUVAX®. CD70-plattformen befinner sig i preklinisk fas och utvecklas för närvarande i samarbete med en forskargrupp på Uppsala Akademiska Sjukhus. SUBCUVAX® har genomgått viktiga djurförsök med goda resultat. Nu söker Immunicum samarbetspartners inför nästa utvecklingssteg, vilka kan bidra med ett lämpligt tumörantigen.

## INTUVAX®-RCC

Immunicums ledande vaccinkoncept, INTUVAX®, testas just nu i en klinisk fas I/II-studie på patienter med metastaserande njurcancer ("Renal Cell Carcinoma" – RCC). Studien påbörjades i februari 2012 och den sista patienten behandlades i augusti 2013. Varje patient slututvärderas efter 4 månader och Immunicum räknar därför med att slutrapporten till Läkemedelsverket färdigställs i början av 2014. Data ser hittills lovande ut. Inga vaccinrelaterade allvarliga biverkningar har rapporterats och data har samlats som stödjer INTUVAX® förväntade verkningsmekanism och som pekar på tumörspecifik immunaktivering. Överlevnadsdata för patienter med dålig prognos ser också lovande ut. Immunicum har påbörjat planeringen av en kommande fas II-studie på RCC.

## INTUVAX®-HCC

Under juli 2013 erhöll Immunicum godkännande att starta en klinisk fas I/II-studie på patienter med primär levercancer (Hepatocellular Carcinoma – HCC) och den första patienten behandlades den 23:e oktober 2013. Studien ska inkludera 12 patienter och genomförs på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Primärt syfte är att undersöka om INTUVAX® är säkert men även immunologisk respons och eventuell förbättrad överlevnad kommer att utvärderas. Levercancer är en aggressiv typ av cancer men Immunicum hoppas att INTUVAX® ska kunna erbjuda en effektiv och säker behandling för patienter med denna indikation.




# MÅL

Immunicum har satt upp följande mål till och med 2014:

- SLUTRAPPORTERA DEN KLINISKA FAS I/II-PRÖVNINGEN PÅ PATIENTER MED METASTASERANDE NJURCANCER.
- STARTA EN FAS II-STUDIE PÅ PATIENTER MED METASTASERANDE NJURCANCER.
- OFFENTLIGGÖRA STUDIEDATA FRÅN SEX PATIENTER I DEN PÅGÅENDE FAS I/II-STUDIEN PÅ PRIMÄR LEVERCANCER.

2014

# MILSTOLPAR

| ÅR | MILSTOLPAR | FINANSIERING |
|---|---|---|
| 2008 | » Finansieringsrunda 1 säkras. | ca 5 Mkr |
| | » Forskningsanslag beviljas. | |
| | » Vetenskapligt Råd etableras. | |
| | » Seger i Venture Cup. | |
| 2009 | » CD70-cancer utvecklas och patentansökan lämnas in. | |
| | » COMBIG-plattformen utvecklas och framgångsrika studier in vitro fullföljs. | |
| 2010 | » Finansieringsrunda 2 säkras. | 6 Mkr |
| | » Större anslag från VINNOVA beviljas. | 3,5 Mkr |
| | » Patentansökan för COMBIG lämnas in. | |
| | » Framgångsrikt koncepttest med INTUVAX® på råtta genomförs. | |
| | » Professor Rolf Kiessling blir medlem i Vetenskapliga Rådet och Agneta Edberg tillträder som bolagets styrelseordförande. | |
| 2011 | » Framgångsrik toxicitetsstudie och biodistributionsstudie av INTUVAX® genomförs. | |
| | » Läkemedelsverket ger klartecken för kliniska studier i RCC. | |
| | » EPO (European Patent Office) beviljar patentskydd. | |
| | » CD70-Viral och AnticD3 utvecklas och patentansökningar lämnas in. | |
| 2012 | » Finansieringsrunda 3 säkras. | ca 6,3 Mkr |
| | » Klinisk fas I/II-studie på njurcancer inleds. | |
| 2013 | » Finansieringsrunda 4 säkras | ca 30,2 Mkr |
| | » Immunicum listas på NASDAQ OMX First North. | |
| | » Immunicum erhåller godkännande att starta en klinisk fas I/II-studie på primär levercancer. | |
| | » Den sista patienten i den pågående kliniska fas I/II-studien på metastaserande njurcancer erhåller sin avslutande dos. | |
| | » Immunicum®, SUBCUVAX® och INTUVAX® erhåller varumärkesskydd i Europa. | |
| | » Immunicum erhåller ett bidrag från Vinnova för optimering av produktionsprocessen (470 Tkr). | |
| | » Klinisk fas I/II-studie på primär levercancer inleds. | |
| | » USPTO beviljar patent. | |

# VD har ordet

*Räkenskapsåret 2012-2013 har varit händelserikt och mycket spännande för oss på Immunicum och vi går nu in i ett än mer intensivt skede.*



Parallellt med att vi nu avslutar vår kliniska fas I/II-prövning på patienter med metastaserande njurcancer planerar vi fortsatta studier på njurcancer i fas II med förväntad start under andra halvan av 2014. Produktionsplanering och utformning av studiedesign samt val av "Contract Research Organization" är i full gång för själva genomförandet av fas II-studien.

Primärt syfte med den pågående fas I/II-studie är att studera säkerhet och som redan har kommunicerats i flera pressmeddelanden har inga vaccinrelaterade allvarliga biverkningar hittills rapporterats. Data avseende tumörspecifik immunrespons och eventuell förlängd överlevnad ser lovande ut på det begränsade patientunderlaget från vilket data har rapporterats. Den sista patienten i pågående fas I/II-studie erhöll sin avslutande dos av INTUVAX i augusti och slutrapporten till Läkemedelsverket förväntas bli klar i början av 2014. I samband med att CSO Alex Karlsson-Parra gör en presentation på Informa's Immunotherapy Conference, i Bryssel i början av december räknar emellertid Immunicum med att offentliggöra en sammanställning av data med avseende på säkerhet, immunologisk respons samt överlevnad.

## NYTT KLINISKT PROJEKT – PÅBÖRJAD FAS I/II-STUDIE PÅ PRIMÄR LEVERCANCER

I oktober initierade vi vårt andra kliniska program, nu på primär levercancer, då den första patienten erhöll sin inledande dos av INTUVAX®. Studien genomförs på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och avser inkludera uppemot 12 patienter vilka inte har några möjligheter till botande behandling. Patienterna är allvarligt sjuka och även om detta innebär en extra utmaning så ser vi fram emot att erbjuda patienterna behandling med INTUVAX® även på denna svåra indikation. Levercancer är en relativt ovanlig cancerform i västvärlden men är också väldigt utbredd i framför allt Asien. Världshälsoorganisationen räknar med att levercancer kan gå förbi lungcancer och bli den mest vanliga cancerindikationen i världen år 2020.

## IMMUNICUM FÖRSTÄRKER SIN ORGANISATION

I takt med att vi går in i ett mer intensivtskede avser vi att förstärka vår organisation: dels genom nya samarbeten med diverse tjänsteleverantörer men också genom några viktiga nyrekryteringar. Detta sker framför allt med fokus på kommande arbete med att säkra kommersiella partnerskap. Vi kommer därför också att flytta in i något större kontorslokaler i början av nästa år. Immunicum går en spännande framtid till mötes med flera intressanta pågående kliniska projekt och många möjligheter.

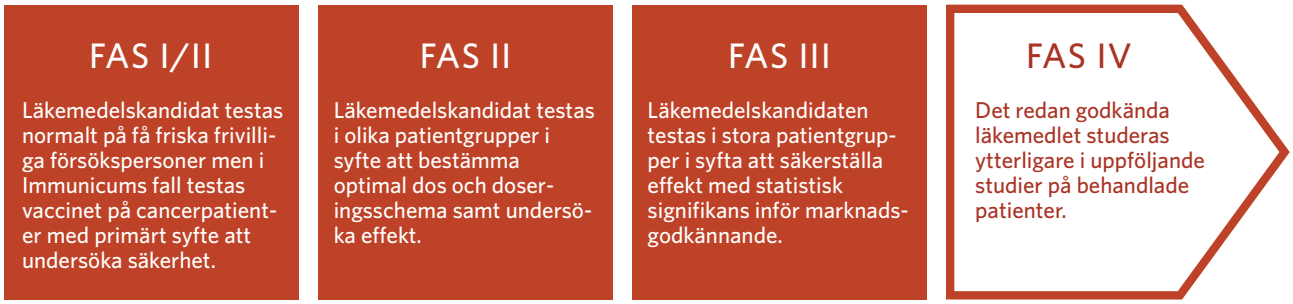
För att genomföra satsningarna bedömer Bolaget att man kommer att behöva anskaffa nytt kapital inom den närmaste tolvmånadersperioden. Immunicum har därför inlett ett arbete med att undersöka olika finansieringsalternativ. Vi ser nu fram emot att bygga ett bolag som på bästa sätt kan hantera de utmaningar vi kommer ställas inför i våra satsningar att erbjuda patienter säkra och effektiva cancerbehandlingar där kvalitet är ett av nyckelorden.

VD,
JAMAL EL-MOSLEH



# Läkemedels-utvecklingens olika steg

All läkemedelsutveckling inleds med preklinisk forskning som inkluderar allt ifrån upptäckten av en aktiv substans eller terapi till utveckling och förbättring av konceptet, inklusive test i lämpliga djurmodeller. Djurförsöken är viktiga för att bedöma att läkemedlet inte ger upphov till allvarliga biverkningar samt att det har den eftersträvade medicinska effekten. Även djurförsöken sker under myndighetskontroll. Det är baserat på detta prekliniska arbete som man söker myndigheternas medgivande till att pröva läkemedlet på människa. Vid ansökan till berörd läkemedelskontrollmyndighet, i Sverige Läkemedelsverket, görs granskning av den sökandes hela vetenskapliga dokumentation av oberoende medicinska experter som bedömer om prövningen i människa, en s.k. klinisk prövning, kan startas. Om tillstånd att starta klinisk prövning ges måste denna genomföras i tre olika faser där varje fas har sitt tydliga syfte. För varje avklarad klinisk fas ökar möjligheten att få marknadsgodkännande, vilket också ökar värdet på projektet. Nedan ges en kort beskrivning av de olika faserna i en klinisk prövning (från bl.a. Fass 2012).




Fas I-studien är det första tillfället då en ny substans ges till människa. Normalt är försökspersonerna en begränsad grupp av friska frivilliga som står under konstant medicinsk övervakning. Syftet med prövningen är att avgöra om försökspersonerna tolererar läkemedlet och om det uppträder i kroppen på det sätt som djurstudierna och annan forskning indikerat. Fas I-studier används också preliminärt för att pröva ut vilken dos som kan ges till kommande patienter: Studien startar med den lägsta dos som anses tillräcklig för att utreda terapins säkerhetsprofil men kan om allt går bra ökas under studiens gång. Eftersom Immunicums vaccin, INTUVAX®, testas på cancerpatienter och inte friska frivilliga så ger det Bolaget en chans att, förutom att studera biverkningar (primärt syfte), även studera eventuell effekt av behandlingen (sekundärt syfte). Därför går den första terapeutiska cancervaccinstudien under benämningen fas I/II-prövning.

Fas II-studien är normalt det första tillfället läkemedlet ges till patienter med den aktuella sjukdomen. Under studien finjusteras doseringen samt övriga detaljer och det studeras hur läkemedlet påverkar sjukdomen och/eller dess symptom. Antalet patienter i fas II är fortfarande begränsat. Om patientgruppen är väldimensionerad kan en fas II–studie ge tydlig indikation om den nya medicinens effekt.

Fas III-studien påbörjas endast om resultaten i fas II är så goda att fortsatta studier är motiverade. I fas III utvärderas den nya terapin mot en verkningslös kopia, ofta kallad placebo. Den nya medicinen kan också jämföras mot ett redan godkänt läkemedel för samma sjukdomstillstånd. Kombinationsstudier, där etablerad terapi och den nya medicinen kombineras är också möjlig som jämförelse till behandling med enbart den nya terapin. Fördelningen av patienter mellan de valda terapierna ska ske slumpvis och varken läkare eller patienter skall veta om vilken behandling som respektive patient får. Om båda dessa kriterier uppnås kallas studien ”dubbelblindrandomiserad” och anses vara den metod som ger den bästa och mest objektiva värderingen. Eftersom studien innebär jämförelser mellan olika terapigrupper är antalet patienter i denna fas betydligt större än i de föregående. Målet med genomförd fas III är att med statistisk säkerhet utröna om den nya medicinen har en bättre verkningsgrad eller minimerar biverkningar bättre än tillgängliga behandlingsalternativ. Om den nya medicinen framstår som lovande och tolereras väl av patienterna görs ytterligare prövningar för att verifiera resultaten. Därefter kan ansökan om godkännande inges till berörda läkemedelskontrollmyndigheter i Europa företrädesvis till den gemensamma myndigheten European Medicines Agency (EMA) eller Food and Drug Administration (FDA) i USA.

Längden på prövningarna varierar beroende på vilken sjukdom som skall behandlas. Vid studier där tillgängliga behandlingsalternativ har låg verkningsgrad kan studietiden begränsas betydligt. Efter marknadsgodkännande måste uppföljande studier, ibland kallade fas IV, genomföras för att försäkra sig om att inga oväntade biverkningar dyker upp, t.ex. i ovanliga patientgrupper.

# Teknologiplattformar

*Immunicum har tagit fram två olika plattformsteknologier för utveckling av immunterapier, COMBIG- och CD70-plattformen.*

Båda teknologiplattformarna baseras på upptäckten att dendritceller från främmande individer fungerar som mycket bra immunförstärkare (adjuvans) i kombination med tumörantigener vid cancervaccination. Den stora skillnaden mellan teknologierna är att COMBIG syftar till att aktivera patientens T-celler specifikt mot cancer, så att de får förmågan att döda tumörceller, medan CD70-plattformen syftar till att kraftigt expandera/föröka redan tumörspecifika T-celler i provrör som sedan sprutas in i patienterna för att på så sätt ge ett kraftigare immunsvar mot cancer. Den senare metoden går generellt under benämningen adoptiv immunterapi och är ett relativt nytt sätt att behandla cancer. Skillnaden mellan Immunicums CD70-plattform och andra organisationers utvecklade adoptiva immunterapier är att tumörspecifika T-celler som expanderats med Immunicums CD70-metod uppvisar en signifikant förbättrad överlevnadsförmåga och canceravdödande effekt i provrörsförsök. För mer information om preklinisk "CD70-data", se avsnitt CD70 nedan på sidan 20.



# BAKGRUND

Traditionella behandlingar för cancer, till exempel kirurgiska ingrepp, strålning och cellgiftsbehandling, är ofta otillräckliga för att bota patienter och ger oftast allvarliga bieffekter. Cancervacciner, som triggar patientens eget immunsystem att angripa cancercellerna, ger förhoppningar om nya, effektiva behandlingsformer med färre bieffekter. Immunsystemet känner igen och angriper allt som är främmande för kroppen, men problemet med cancer är att tumörceller inte betraktas som okända inkräktare. Detta gör det svårt för immunsystemet att ha effektiv verkan och neutralisera tumörceller, och det är därför som flera metoder har tagits fram – framför allt med cellvacciner – för att förbättra immunreaktionen mot cancer.

Det är nu väl etablerat att immunsystemet har celler, särskilt CD8+ cytotoxiska T-lymfocyter (CTL:er), som kan känna igen och potentiellt döda tumörcellerna. Det finns ändå ett problem som måste lösas eftersom dessa T-celler antingen inte induceras alls eller bara svagt. En orsak kan vara att det inte presenteras tillräckligt med tumörantigener från dendritiska celler (DC:er), "naturens immunförstärkare/adjuvanser", för att locka fram T-cellimmunitet. En annan orsak kan vara att tumörreaktiva T-celler görs toleranta av tumörerna.

## DENDRITCELLEN SPELAR EN AVGÖRANDE ROLL I DET SPECIFIKA IMMUNSVARET

Dendritcellen spelar en mycket central roll vid specifika immunreaktioner och aktiverar system som bl.a. hjälper kroppen att eliminera virus- eller bakterie-infekterade celler (Nobelpriset i medicin tilldelades upptäckaren av dendritcellen 2011). Dendritceller tar upp och bearbetar protein-antigener för att därefter presentera dessa antigen för antigen-specifika T-celler. Detta leder till en aktivering och proliferation av T-cellerna vars uppgift sedan är att attackera celler som uttrycker detta antigen. På samma sätt skulle immunsystemet kunna läras upp att attackera canceromvandlade celler.

Många vaccinföretag måste gå igenom den omständliga process det innebär att identifiera/karakterisera vad som antas vara lämpliga tumörantigener, nämligen små proteinfragment (peptider) som uttrycks på cancercellernas yta men inte på normala celler. När antigenerna väl har identifierats kan man dock ändå inte vara säker på att de är tillräckligt immunogena förrän de har testats i omfattande försök på människa.

För att komma runt några av problemen vid cancerterapi har flera immunterapeutiska studier inriktats på att optimera den antigen-presenterande funktionen hos autologa (patientens egna) dendritceller in vitro (i provrör) så att dessa antigenladdade dendritceller kan återföras in i kroppen. Idealiskt skulle detta ge upphov till dendritceller som, efter injektion, tar sig till den dränerande lymfknutan och effektivt aktiverar tumörspecifika T-celler, vilket skulle resultera i en effektiv immunreaktion mot tumörceller. Immunreaktionen för sådana dendritcells-baserade vacciner är dock ofta svag och den kliniska effekten är sällan komplett eller varaktig. Trots detta är Provenge (ägt av amerikanska Dendreon) baserat på autologa dendritceller, och Provenge var det första terapeutiska vaccin som lyckades bli godkänt på marknaden (år 2010).




## PROBLEMEN MED AUTOLOGA DC-VACCINER

Det är allmänt känt att dendritceller från en människa som injiceras i en annan människa (allogena DC:er) kommer att uppfattas som främmande material och därför elimineras av mottagarens immunsystem. DC-forskning har därför fokuserat på autologa (patientegna) koncept. Autologa DC-vacciner, till exempel de från Dendreon, extraherar patienternas egna dendritceller, laddar dem med tumörantigener och stimulerar/aktiverar dem sedan in vitro innan de återinjiceras i patienterna. Men eftersom autologa DC-cancervacciner måste tillverkas individuellt för varje enskild patient har denna metod flera nackdelar. Att skapa ett nytt, unikt vaccin för varje patient är komplext, tidsödande, kostsamt och fysiskt påfrestande för de sjuka patienterna.

## ALLOGENA DC:ER ÄR SUVERÄNA IMMUNFÖRSTÄRKARE

Mycket litet har varit känt om vad som händer efter injektion av autologa dendritceller som aktiverats i provrör – vare sig hur de fungerar eller var de tar vägen efter injektion. Migrationsmönstret för injicerade vaccin-DC:er kunde 2009 följas in vivo (i människa) och anmärkningsvärt nog var det mindre än 5% av de injicerade dendritcellerna som nådde de dränerande lymfknutorna, medan huvuddelen förblev kvar vid injektionsplatsen (Verdijk et al 2009). Dessa lokalt kvarvarande vaccin-DC:er förlorade snabbt sin livsduglighet och rensades så småningom bort av rekryterade antigen-presenterande celler. Data som ligger i linje med dessa resultat har nu visat att injicerade vaccin-DC som aktiverats under en begränsad tid (6-18 timmar) ex vivo indirekt aktiverar naiva CD8+ T-celler in vivo genom att agera som ett rent inflammatoriskt adjuvans som rekryterar och aktiverar dendritceller hos mottagaren (Yewdall et al 2010). Genom att använda allogena dendritceller som vaccinceller kommer sådana celler dessutom att betraktas som främmande inkräktare som inducerar en inflammatorisk reaktion som ytterligare driver på rekrytering och aktivering av mottagarens dendritceller vid vaccinationsstället (Wallgren et al 2005). Denna hypotes har nu verifierats av Immunicum och andra forskargrupper i cancermodeller på råtta och mus där tumörtillväxt reducerades signifikant av terapeutisk vaccination med tumörladdade allogena dendritceller (Alder et al 2008, Siders et al 2009, Edlich et al 2010).

# PLATTFORMAR

Immunicum har tagit fram två olika plattformsteknologier för utveckling av immunterapier, COMBIG- och CD70-plattformen.

## COMBIG-PLATTFORMEN

Genom optimeringar av grundteknologin som togs fram av Immunicum under 2002, utvecklades under 2010 en ny plattform som Bolaget kallar COMBIG ("COMBined tollike receptor agonists and Interferon-Gamma"), vilket beskriver de faktorer som används vid aktivering av Immunicums allogena vaccinceller. Immunicum utvecklar två huvudgrupper av terapeutiska cancervaccin baserat på denna plattform, SUBCUVAX® och INTUVAX®.

Den stora skillnaden mellan vaccinerna är att SUBCUVAX® kombineras med tumörantigener i provrör och injiceras subcutant (under huden) medan INTUVAX® injiceras intratumoralt, oladdade med tumörantigener, vilket gör att detta vaccin istället utnyttjar patientens egen tumör som antigenkälla. En stor fördel med INTUVAX® är att hela uppsättningen av den enskilde patientens unika tumörantigener utnyttjas som antigenkälla.

Eftersom ca en fjärdedel av alla cancervaccinbolag idag baserar sin verksamhet på patenterade antigener som kombineras med något lämpligt adjuvans/immunförstärkare, så innebär SUBCUVAX® ett intressant alternativ för dessa bolag att kombinera sina antigener med.

## INTUVAX®

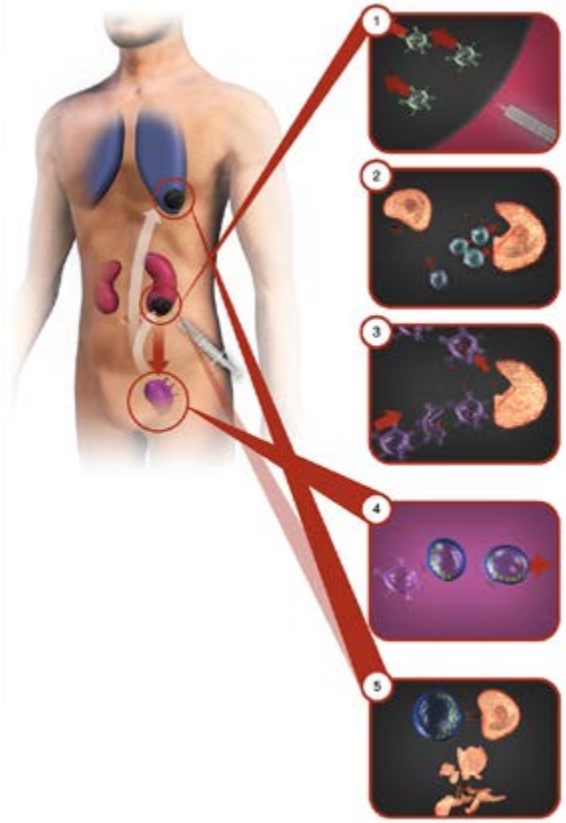
INTUVAX® har tagits fram för att kunna utnyttja varje enskild patients unika tumörantigener samt för att kringgå behovet att kombinera cellerna med tumörantigener i provrör för att skapa ett verkningsfullt cancervaccin. Eftersom INTUVAX® administreras direkt i tumörerna kommer rekrytering av patientens egna dendritceller att ske inne i tumören, där det redan finns höga nivåer av tumörspecifika antigener (dessa antigener finns tillgängliga för att tas upp av patientens dendritceller eftersom INTUVAX® inducerar NK-cellsrekrytering och aktivering vilket leder till NK-cellsmedierad celldöd hos tumören vid injektionsområdet), och dessa kan slukas av de rekryterade dendritcellerna som på så sätt blir laddade med antigener.

## DET FINNS FYRA STORA FÖRDELAR MED DETTA KONCEPT:

1. INTUVAX® inriktas mot alla solida tumörer för att kunna behandlas genom intratumoral injektion.
2. Vaccinet kan produceras i stor skala.
3. Konceptet använder patienternas egna antigener vilket garanterar att en optimal uppsättning antigener används för var och en av patienterna vid aktivering av tumörspecifik immunreaktion.
4. Immunicum är ej beroende av att licensiera antigener från tredje part.

*Immunicums vaccin, INTUVAX®/COMBIG-RCC, omnämns i Thomson Reuters "Pharma Matters Report: THE ONES TO WATCH" som ett av de mest lovande läkemedlen att byta klinisk fas under Q1 2012.*

*"Expert review from Thomson Reuters of the most promising drugs changing clinical phase, receiving approval and launched this quarter, based on the strategic data and insight of Thomson Reuters Cortellis™ for Competitive Intelligence."*




1. INTRATUMORAL INJEKTION AV ALLOGENA DC:ER.

2. NK-CELLER REKRYTERAS TILL TUMÖREN DÄR DE INDUCERAR NK-CELLMEDIERAD TUMÖRCELLDÖD, OCH FRIGÖR DÄRIGENOM TUMÖRANTIGENER SOM BLIR TILLGÄNGLIGA FÖR ATT TAS UPP AV ANTIGENPRESENTERANDE CELLER SOM TILL EXEMPEL DC:ER.

3. AUTOLOGA DC:ER REKRYTERAS TILL TUMÖREN DÄR DE SLUKAR TUMÖRANTIGENER OCH VANDRAR TILL DE DRÄNERANDE LYMFKNUTORNA.

4. DC:ER PRESENTERAR TUMÖRANTIGENER FÖR NAIVA T-CELLER, SOM DÄREFTER BLIR TUMÖRSPECIFIKA, CYTOTOXISKA T-LYMFOCYTER (CTL:ER).

5. CTL:ER SÖKER IGENOM KROPPEN EFTER CANCER OCH ATTACKERAR TUMÖRCELLER I NJUREN OCH I LUNGMETASTASER.

*Beskrivning av INTUVAX®s verkningsmekanism.*

Figuren ovan visar att INTUVAX® orsakar en inflammation i tumören som drar till sig NK-celler (för att frigöra autologa tumörantigener) och autologa DC:er för upptagning av autologa antigener. Vad Immunicum på detta sätt förväntar sig uppnå är att med ett standardiserat vaccin ladda patienternas egna DC:er med deras egna tumörantigener in vivo, och på så sätt även erbjuda patienter en individanpassad behandling. Detta är något som gör det till ett unikt koncept.



***Första patienten som behandlas med INTUVAX® inom ramen för den pågående njurcancerstudien.***

**Pågående studier i människa**

Immunicums ledande vaccin, INTUVAX®, används just nu i en klinisk fas I/II-studie avseende njurcancer ("Renal Cell Carcinoma"-RCC) i Sverige. Studien har föregåtts av prekliniska valideringsstudier tillsammans med extern part. I toxikologiska studier på råtta har det konstaterats att Immunicums allogena vaccin ger en tolererbar toxikologisk reaktion utan påverkan på hälsostatus eller annan hemotologisk, klinkemisk eller histopatologisk effekt. Detta har fastställts att gälla såväl akut som efter upprepade injektioner. Studie av biodistribution har visat att celler administrerade med injektion inte heller migrerar ("sprids") till organ som skyddas av fysiologiska barriärer, t.ex. hjärna, hud gonader eller muskler. Detta visar att den eventuella effekten av injicerade allogena DCs ges lokalt vilket leder till en immunologisk reaktion som i sin tur kan ha systemisk effekt mot tumörer i hela kroppen. Det senare har visats i en proof-of-concept studie i en råttmodell. Denna har visat att intratumoral injektion av råttans motsvarighet till INTUVAX® leder till en snabb rekrytering av bl.a. dendritceller och NK-celler in i den injicerade tumören. Behandlingen fungerade dessutom som ett immunstärkande adjuvans som genererade ett systemiskt immunologiskt svar med förmåga att reducera progression ("tillväxt") av avlägsen, icke-behandlad metastas. Sammantaget ligger dessa prekliniska resultat till grund för Läkemedelverkets godkännande av pågående klinisk studie.

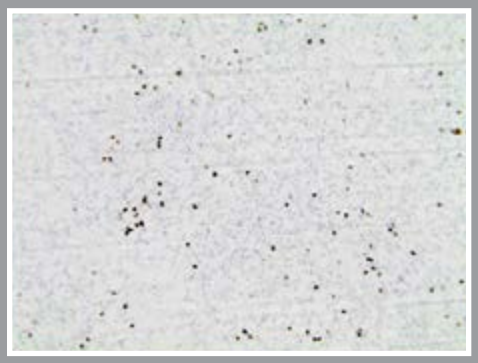
Fas I/II-studiens huvudsakliga syfte är att studera behandlingens säkerhetsprofil för fortsatta utveckling. Studien genomförs på patienter med metastaserande njurcancer, d.v.s. i fall där primärtumören gett upphov till dottersvulster i andra vävnader utanför njuren. Av alla nya njurcancerfall är mellan 30-40% metastaserande och 5-årsöverlevnaden är <5% (Kudo-Saito et al 2007). Vid behandling genomgår patienterna datortomografi (DT) för att ge en aktuell bild av antalet metastaser. I samband med behandling opereras också den njure där tumörtillväxten börjat bort, helt eller delvis. Denna explantation är standard vid metastaserande njurcancer.

Eftersom studien genomförs på patienter ges möjligheten att studera sekundära effekter av säkerhetsstudien. Exempel på parametrar som följs upp för ökad kunskap om vaccinets mekanism inkluderar immunologisk respons (mätt med olika biomarkörer t.ex. efter histologisk undersökning av bortopererad tumör) sjukdomsprogression och allmäntillstånd. Vid utveckling av andra cancervaccin har det visat sig svårt att hitta biomarkörer som tidigt indikerar vaccinets effekt trots att de tycks påverka överlevnad (Madan et al., The Cancer Journal vol 19 n. 1. 2013). Detta gäller också för det FDA-godkända autologa DC-vaccinet Provenge (Sipuleucel-T, Dendreon) för behandling av prostatacancer. Provenge har visats förlänga långtidsöverlevnaden för behandlade patienter utan att detta verifierats genom mätningar av t.ex. blodmarkörer. Hypotesen till dessa fenomen är att cancervaccin påverkar tillväxttakten av tumörer annorlunda än vad som är känt för traditionella behandlingar.

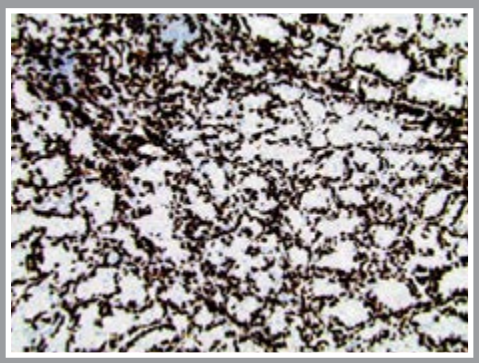
Det bör således iakttas försiktighet att dra tidiga slutsatser baserat på de sekundära mätmetoder som används i pågående studie och innan effekt på sjukdomsprogression och överlevnad kan studeras med statistisk säkerhet. Effektstudier är det primära syftet vid kommande fas II-studie som Immunicum ämnar till att starta efter avslutad fas I/II-studie. Då etablerade terapier vid metastaserad njurcancer, förutom kort verkningstid, är kostsamma och har allvarliga bieffekter kommer dock parametrar som t.ex. allmäntillstånd även fortsättningsvis vara viktiga parametrar att studera vid sidan av effekt för att utröna ett cancervaccins fördelar.

I pågående studie har alla patienter (12 stycken) behandlats utan att några allvarliga vaccinrelaterade biverkningar har rapporterats. Det finns tecken på tumörspecifik immunaktivering och överlevnadsdata för patienter som tillhör undergruppen med mycket dålig prognos ser lovande ut. Studien förväntas slutrapporteras i början av 2014.

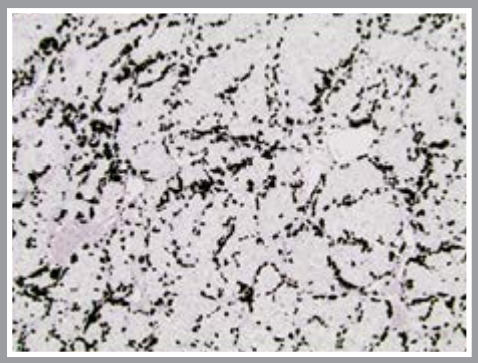
*Figuren visar vävnadsprover från en behandlad patient. Mörkare områden indikerar infiltration av aktiverade immunceller (T-celler) i respektive kringliggande vävnad (ljusare områden). Uppe t.v. visas ett vävnadsprov från obehandlad tumör jämfört med behandlad tumör (övre t.h.). Bilden nedan t.v. visar infiltration i en metastas hos samma patient jämfört med kringliggande vävnad runt tumören i njuren. Bilden nere t.h visar en bild på samma njure som den som visas i bilden uppe t.h men dock ett område som inte är cancerdrabbat/frisk vävnad. Avsaknaden av infiltrerade T-celler i den nedre bilden t.h indikerar att T-cellerna i den övre bilden t.h är tumörspecifika.*



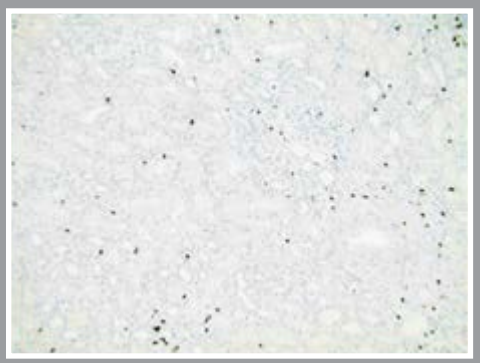
**Obehandlad tumör**



**Behandlad tumör**



**Metastas**



**Behandlad tumör, normal njurvävnad**



## SUBCUVAX®

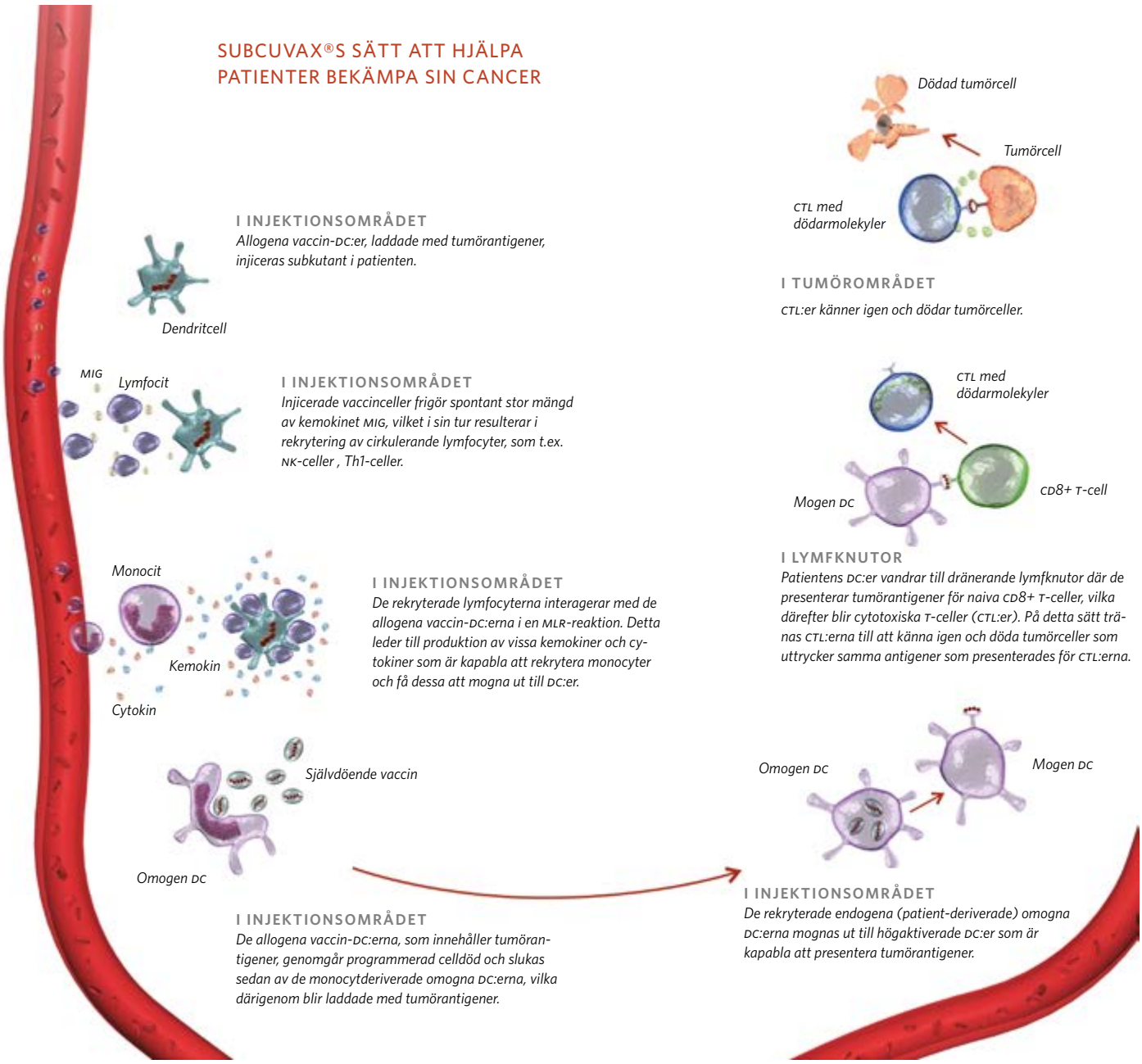
Vid en organtransplantation är det de medföljande dendritcellerna från donatorn som drar igång den inflammatoriska process som leder till att mottagarens specifika immunsystem i efterhand försöker stöta bort det transplanterade organet, vilket Immunicum drar nytta av för att utveckla sina vacciner. Genom att även använda bortstötningsprocessen som immunförstärkare för immunisering mot samtidigt injicerade tumörantigener har signifikanta antitumör-reaktioner kunnat påvisas i cancermodeller på råtta.

En beskrivning av SUBCUVAX® förväntade verkningsmekanism kan formuleras så här (se figuren nedan): Dendritceller från friska donatorer (allogena dendritceller) laddas med tumörspecifika antigener i provrör och behandlas med aktiverande faktorer. Eftersom vaccincellerna kan laddas med antigener av olika typ, är det möjligt att skräddarsy vaccinerna för terapeutisk behandling av alla typer av cancer. Immunicum drar nytta av det faktum att dendritceller kan aktiveras till att producera höga nivåer NK-, NKT- och T-cellsrekryterande kemokiner under en långvarig period (Gustafsson et al, Cancer Research, 2008).

Om de injicerade dendritcellerna är allogena kommer interaktionen mellan dessa injicerade dendritceller och rekryterade lymfocyter att skapa en starkt inflammatorisk miljö (motsvarande en allogen MLR, "mixed leukocyte reaction") vid vaccinationsstället, och den innehåller då flera inflammatoriska mediatorer som har förmåga att rekrytera patienternas egna omogna dendritceller att därefter också mogna ut dessa till högaktiva dendritceller (Wallgren et al, Scand J Immunol, 2005). Patienternas rekryterade dendritceller kommer sedan att sluka de invaderande allogena vaccincellerna och på så sätt laddas med tumörspecifika antigener.

Den inflammation som de allogena dendritcellerna orsakar används alltså för att rekrytera, aktivera och ladda patienternas egna (autologa) dendritceller med tumörantigener in vivo (i människa) istället för vad som annars måste göras artificiellt i provrör. Förhoppningen är att denna "naturliga" aktivering ska kunna preparera patienternas egna dendritceller optimalt för vandring till de dränerande lymfknutorna där de kan trigga immunsystemet mot cancertumörantigen.

SUBCUVAX® har utvärderats i djurförsök med lovande resultat och för att kunna närma sig kliniska prövningar behöver Immunicum hitta en samarbetspartner som kan bidra med lämpligt GMP-framställt tumörantigen.




**Lovande prekliniska djurförsök på SUBCUVAX®**

SUBCUVAX® har utvärderats i prekliniska studier med lovande resultat. De inledande studierna utfördes in vitro (i provrör) med allogena dendritceller och lade grunden för Immunicums första patentansökan 2002. Data från studien publicerades i Scandinavian Journal of Immunology (62, pp. 234–242) och visar att dendritceller som blandas immunceller från en annan individ inducerar en immunreaktion som leder till produktion av inflammatoriska ämnen med förmåga att rekrytera och aktivera dendritceller hos "mottagaren" i provrör. Patentet täcker in användning av både allogena DC:er och allogena monocyter som vaccinceller.

Efter de framgångsrika studierna in vitro gick Immunicum vidare till studier i djurmodeller. Råttor injicerades subkutant (under huden) med celler från en linje bröstcancerceller och vaccinerades i både profylaktiskt och terapeutiskt syfte. Aktiverade allogena monocyter eller monocyt-deriverade allogena dendritceller laddades med apoptotiska tumörceller och användes därefter som vaccinceller. Profylaktiska vaccinationer reducerade tumörbildning från 80% hos icke-vaccinerade råttor till 20% hos vaccinerade råttor. Denna immunitet var varaktig eftersom en återinjektion medtumörceller 6 veckor senare av de råttor som stött bort tumören, inte kunde åstadkomma någon tumörtillväxt. I det terapeutiska fallet utvecklade alla råttor tumörer, men tumörtillväxten var avsevärt reducerad i råttor som fått tumörladdade och aktiverade allogena monocyter ($p < 0,05$) eller monocyt-deriverade dendritceller ($p < 0,001$). Data publicerades i den vetenskapliga tidskriften Cancer Immunology and Immunotherapy (2008, 57 suppl 1, p10). Se bild.

För att avancera SUBCUVAX™ mot kliniska prövningar så söker Immunicum en samarbetspartner som kan bidra med lämpligt tumörantigen.

Här nedan visas ett uttalande från professor Angus Dalgleish, forskningschef på Cancer Vaccine Institute i London och en av världens ledande auktoriteter när det gäller cancervacciner, där han uttalar sitt stöd för Immunicums COMBIG-plattform.

*"Vi hade nyligen ett möte med företrädare för Immunicum och de presenterade COMBIG-konceptet 'vaccination med allogena DC:er'. Vår egen erfarenhet av allo-vaccin (varav en stor del kommer från samarbete med Onyvax Ltd.), i kontexten av helcells-vaccination, har varit mycket övertygande. Konceptet med att låta allo-vaccination med DC:er trigga en kaskad av olika immunreaktioner, däribland naturliga (aktivering av nk-celler) och därpå följande adaptiva, antigenspecifika reaktioner, är intressant och förtjänar att utvecklas vidare. Vi stödjer detta arbete till fullo och tror att denna allo-DC-modell mycket väl kan resultera i att antitumorala reaktioner initieras, medan autologa dc:er som manipulerats in vitro har begränsningar både vad gäller gmp-tillverkning och deras förmåga att visa konsekvent klinisk effekt. Användningen av intratumoral injektion är av ytterligare intresse för oss och stöds av flera aktuella publikationer om intratumoral injektion av cellterapier. Vår egen kliniska erfarenhet indikerar att en sådan ansats skulle vara till nytta vid melanom och en hel rad andra solida tumörer."*
***Professor Angus Dalgleish, forskningschef för Cancer Vaccine Institute, London, England, i mars 2011.***



*Totalt injicerades 20 råttor med cancerceller. Strax därefter vaccinerades halva gruppen och efter 12 dagar plockades tumörerna ut. Bilden ovan visar utopererade tumörer för den vaccinerade gruppen (höger sida) som jämförs med tumörstorleken för den icke-vaccinerade gruppen (vänster sida).*



## ALLOGENA DC-KONKURRENTER

Immunicum har identifierat tre konkurrenter (Genzyme, DCPrime och BruCells) som säger sig utveckla vacciner baserade på allogena DC:er, vars koncept egentligen skiljer sig markant från Immunicums koncept. Detta avsnitt försöker förklara skillnaden mellan deras och Immunicums teknologier.

### GENZYMES SEMI-ALLOGENA CANCERVACCIN HAR LAGTS NED

Genzymes teknologi skiljer sig från Immunicums genom att de arbetade utifrån hypotesen att allogena DC:er behöver fuseras med autologa tumörceller för att vaccinet skall vara verkningsfullt. Först nyligen insåg man att ett fullt ut allogent vaccinkoncept (vilket är mer kommersiellt gångbart) som Immunicums, är lika verkningsfullt (om inte mer) som semi-allogena vaccinkoncept. 2009 publicerade Genzyme (nu uppköpta av Sanofi-Aventis, som inte har något aktivt program för cancervacciner) nämligen data från djurförsök de hade utfört med ett helt igenom allogent vaccinkoncept och drog följande slutsats:

*"Så vitt vi vet har ingen ännu kunnat rapportera hybrider som är helt igenom allogena. Intressant nog så visade våra resultat tydligt att helt allogena vacciner var lika verksamma som syngena eller semi-allogena vacciner och att de på ett reproducerbart sätt gav likvärdigt skydd mot tumörer. Denna upptäckt visar på möjligheten att använda allogena tumör- och DC-linjer för att förenkla vaccintillverkning."*
*Siders et al., 2009.*

Genzyme bekräftade alltså effekten hos, och möjligheterna med, ett vaccinkoncept som Immunicum hade sökt patentskydd för redan sju år tidigare (2002).

### DCPRIME OCH BRUCELLS UTVECKLAR INTE DC-VACCINER FRÅN FRISKA BLODGIVARE

DCPrime och BruCells samarbetar för att utveckla DC-vaccinceller som baseras på prekursor-DC-cellinjer, som i själva verket är tumörceller. DCPrimes och BruCells cellinjer från DC-prekursorer är så kallade MUTZ-3-tumörceller. Syftet med dessa celler är att de ska fungera som semiallogena DC:er som direkt aktiverar cd8+ T-celler från HLA-2/3-positiva patienter, men de skulle hypotetiskt kunna kunna användas som fullt allogena DC:er, alltså på ett liknande sätt som i Immunicums koncept. Prekursor-cellinjerna har dock visat sig generera DC:er som saknar uttryck av många viktiga substanser som spelar en central roll i immunreaktioner, varför även antitumöreffekten förväntas vara sämre för denna typ av celler.

## CD70-PLATTFORMEN

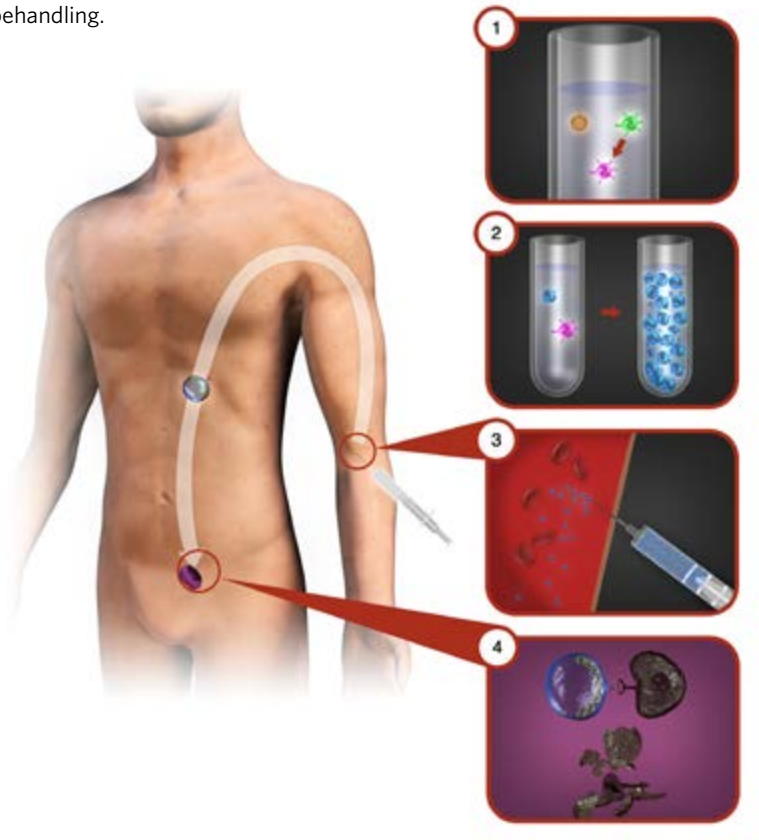
Det är nu väl etablerat att immunsystemet har celler, särskilt CD8+ cytotoxiska T-lymfocyter (CTL:er), som kan känna igen och potentiellt döda tumörceller. Det finns ändå ett problem som måste lösas eftersom dessa T-celler antingen inte induceras alls eller bara svagt. Det finns olika sätt att använda immunterapi för att höja effektiviteten hos T-cellerna i syfte att bekämpa cancer, där ett exempel är adoptiv immunterapi, en behandlingsstrategi som innebär att T-celler som härstammar från cancerpatienter aktiveras och expanderas in vitro och återinförs i patienten i syfte att döda tumörceller.

Vid adoptiv immunterapi mot cancer är det några faktorer som behöver tas i beaktande. Under expansionen i provrör behöver T-cellerna normalt sett stimuleras flera gånger för att nå kliniskt relevanta nivåer av tumörspecifika CTL:er. Denna process gör cellerna mindre aktiva och mer känsliga för faktorer i tumörens mikromiljö som gör att de kan självdö. En vanlig observation är därför att expanderade CTL:er som skapats i provrör med god antitumör-aktivitet in vitro är mindre effektiva när det gäller att trigga tumörregression i människa (in vivo). En följd av detta är att det är nödvändigt att tillhandahålla ett protokoll för expansion in vitro av tumörspecifika T-celler, vilket kan öka deras överlevnadschanser in vivo.

CD70-konceptet handlar om en metod in vitro för expansion av antigen-specifika CTL:er som är lämpliga att ge till cancerpatienter. Sammanfattningsvis används metoden för att förlänga överlevnaden för expanderade och återinförda tumörspecifika T-celler. Som nämnts ovan så är problemet idag att expanderade CTL:er inte lever tillräckligt länge för att kunna framkalla en verkningsfull antitumörreaktion, och forskningen har varit inriktad på att öka CTL:ernas livslängd. Denna forskning har lett till insikten att antigenspecifik stimulering av T-celler med DC:er som uttrycker den medstimulerande molekylen CD70 leder till förlängd överlevnad hos aktiverade T-celler, särskilt CTL:er. Problemet idag är dock att det är mycket svårt att framställa human-DC:er som uttrycker signifikanta nivåer av CD70, vilket alltså Immunicum har lyckats med genom en ny metod som har patentansökts.

Bolaget har genomfört flertalet lyckade in vitro-försök mellan 2009-2011. Bland annat har Immunicums CD70-koncept jämförts med det s.k. "Rapid Expansion Protocol" (REP) som enligt en artikel i Journal of Immunology Methods anses vara "best practice" (J Immunol Methods. 2009 June 30; 345(1-2): 90–99.). Immunicums in vitro-försök visar att CD70 är lika bra på att expandera antalet tumörspecifika T-celler som REP-protokollet och att cellerna dessutom tycks ha kraftigt ökad överlevnadsförmåga när de kommer in i en "fientlig" tumörmiljö som är rik på immunhämmande faktorer.

Idag sker utvecklingen av CD70-konceptet i samarbete med professor Magnus Essands forskargrupp vid institutionen för Immunologi, Genetik och Patologi, Rudbecklaboratoriet, Uppsala Universitet, som alldeles nyligen slutförde lyckade djurförsök med CD70. Där sågs en signifikat tillväxthämning av tumörväxt och signifikant längre överlevnad kunde noteras hos tumörbärande "nakna" möss som behandlats med CD70-expanderade humana T-celler jämfört med kontrollgruppen som inte hade fått denna behandling.




1. ALLOREAKTIVA T-CELLER MIXAS MED ALLOGENA DCS, VILKET SKAPAR CD70-UTTRYCK PÅ DCS.

2.TRANSFEKTERADE T-CELLER MIXAS MED ALLOGENA DCS SOM UTTRYCKER CD70, VILKET EXPANDERAR T-CELLER OCH FÖRBÄTTRAR DERAS ÖVERLEVNADSFUNKTION.

3. EXPANDERADE T-CELLER SPRUTAS IN I BLODOMLOPPET.

4. T-CELLER ATTACKERAR OCH DÖDAR CANCERCELLER.

*CD70 konceptet är f.n. i preklinisk fas.*



# Marknad

## VÄRLDSMARKNADEN

Enligt Global Data, var den globala marknaden för cancervacciner värd cirka 3,5 miljarder USD år 2010, räknat på de sju största marknaderna – USA, Frankrike, Tyskland, Spanien, England, Italien och Japan (Cancer Vaccines – Pipeline Assessment and Market Forecasts to 2018). Fram till år 2020 beräknas denna siffra ha vuxit till 9 miljarder USD tack vare lansering av nya terapeutiska cancervacciner och ett växande antal cancerpatienter. I maj 2013 förutspådde en analytiker på US Bank Citigroup att cellterapimarknaden inom cancer kommer värderas till 35 miljarder USD årligen och att cancervacciner kommer ingå i 60 % av cancerbehandlingar inom 10 år (idag är den siffran 3 %). Howard Liang och Seamus Fernandez förutspår också att 50 % av cancerbehandlingar kommer innehålla immunterapi inom 10 år. Enligt World Health Organization kan antal nya cancerfall öka med 50 % fram tills år 2020, motsvarande ca 15 miljoner nya fall.

## MARKNADSÖVERBLICK - NJURCANCER RESPEKTIVE LEVERCANCER

Med Immunicums cancervaccin INTUVAX® är det möjligt att behandla alla solida tumörer som är åtkomliga via intratumoral injektion. Bolaget har valt att initialt satsa på metastaserande njurcancer och håller på att avsluta en klinisk fas I/II-prövning på denna indikation. Ytterligare en klinisk fas I/II-studie på levercancer har påbörjats. Den totala potentiella marknaden är betydande. Exempel på tumörer som är lämpliga att behandla är de som finns i njure, lever, bröst, lunga, prostata, bukspottkörtel och sköldkörtel. Lungcancer är världens vanligaste form av cancer med cirka 1,6 miljoner nya fall per år. Bröstcancer är näst vanligast med omkring en 1,4 nya fall per år. Även levercancer ca (0,75 miljoner/år) och prostatacancer ca (0,9 miljoner/år) är vanligt förekommande (GLOBOCAN, WHO, 2008). WHO räknar också med att levercancer kommer vara världens vanligaste cancerindikation 2020 på grund av att hepatit B, som är utbrett i framför allt Asien, ofta orsakar levercancer och väntas öka.

### NJURCANCERMARKNADEN

Uppskattningsvis 273 000 nya fall av njurcancer diagnosticeras varje år runt om i världen, vilket utgör ungefär två procent av alla cancerfall. GlobalData uppskattar att den globala marknaden för njurcancer var värd 1,3 miljarder USD 2009 och den förutspås växa med en genomsnittlig årlig tillväxttakt på 13.9% för att nå 3,8 miljarder USD 2017 (Renal Cell Carcinoma (RCC) Therapeutics – Pipeline Assessment and Market Forecasts to 2017, 2010). Denna höga tillväxttakt tillskrivs i första hand befolkningstillväxt och förbättrad diagnostik.

Utöver detta så kommer njurcancermarknaden fortsätta att drivas av ett klimat med starka produktportföljer av så kallade "first-in-class" läkemedel med bättre överlevnad, säkerhet och verkningsprofiler.

Enligt GlobalData utgjordes den globala njurcancermarknaden år 2009 främst av sex produkter, så kallade riktade terapier (tyrosinkinashämmare) - Avastin (bevacizumab), Sutent (sunitinib), Nexavar (sorafenib), Afinitor (everolimus), Votrient (pazopanib) och Torisel (temsirolimus). Trots att nya läkemedel tagit stora marknadsandelar (Sutent omsatte 2011 1,2 miljarder USD för tre olika indikationer med RCC som största indikation) (Pfizer, årsrapport 2011) är det ofta kostsamma terapier med allvarliga bieffekter och där verkningstiden fortfarande är kort (överlevnadsfördelen kan ofta summeras till 5-6 månader). Produkterna ger betydande biverkningar men många patienter lämnas utan andra alternativ än dessa terapier som kan ge viss grad av sjukdomslindring. Marknaden har således relativt stora otillfredsställda behov på grund av de begränsade effekt- och säkerhetsprofilerna för nuvarande produkter. Det finns betydande utrymme för nya aktörer att ta marknadsandelar och stor potential för produkter, som t.ex. INTUVAX®, som är baserade på ny teknik med potentiellt mindre eller inga biverkningar. Den årliga kostnaden för nuvarande behandlingar ligger i intervallet 38 000 - 124 000 USD men en ny aktör som kan erbjuda en behandling med överlägsen fördel kan ta ut mer. Cancervaccin ska inte heller betraktas som enbart substitut till konventionella behandlingar utan även som potentiellt komplement. Generellt anses riktade terapier ha nått sin potential som "stand-alone-produkter" där Sutent har visat längst median-överlevnad på 26,4 månader.

Innan riktade terapier godkändes så användes IL-12 som behandling med blandade resultat. På grund av allvarliga biverkningar har dock behandlingen endast lämpats för ett fåtal patienter och idag har IL-12 tagits bort som rekommenderad behandling i gällande riktlinjer. De fyra främsta konkurrerande produkterna i fas III som har identifierats av Immunicum (i samarbete med Arthur D. Little) är tre immunterapier (IMA-901 av Immatics Biotechnologies, AGS-003 av Argos Therapeutics och Nivolumab av Bristol-Myers Squibb) och en riktad terapi (Cabozantinib av Exelixis). Ingen av produkterna anses dock kunna revolutionera njurcancerbehandlingen (se tabell på nästa sida för en mer utförlig sammanställning och analys).

Immunicum vill i första hand konkurrera med bättre effekt men INTUVAX® har även potentiella fördelar genom att kunna minska patientens biverkningar och ge bättre välmående under behandling och därigenom stödja möjligheten att återgå till normalt liv. Därmed kan behandlingen även tillföra värden och besparingar ur andra perspektiv: för samhället, sjukvården, försäkringsbolag samt omgivning. Avsaknaden av biverkningar är en av huvudpunkterna som följs i pågående fas I/II-studie.

# RENAL CELL CARCINOMA – POSITIONERINGSANALYS

| | BEHANDLING | MEKANISM / ADMIN. / INDIKATION | EFFEKT: PFS / OS[1] (MÅNADER) KONTROLL | EFFEKT: PFS / OS[1] (MÅNADER) SUBSTANS | EFFEKT: VÄRDE-RING | TOXICITET: URVAL AV TOXDATA[2] | TOXICITET: VÄRDE-RING | KOSTNAD: PRIS/ BEHANDL.[3] | KOSTNAD: VÄRDE-RING | KOMMENTARER |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PÅ MARKNADEN | *Sutent (standardbehandling)* | Tyrosine kinase inhibitor / Oralt / 1st line | Interferon OS: 21.8 PFS: 5 | OS: 26.4 PFS: 11 | | Diarré 3/4: 9% Trötthet 3/4: 11% Hypert. 3/4: 12% Hand fot 3/4: 9% | | $70k (daglig dos) | | » Sunitinib är det föredragna valet bland riktade behandlingar och standard för jämförelser<br>» Allvarlig toxicitet finns (Pazopanib kommer möjligen ersätta Sutent som standard pga. lägre toxicitet) |
| | *IL-2* | Interleukin (cytokine) / injektion / mRCC | Interferon alfa: 1% | Full respons: 6-7% | | Väldigt allvarlig toxicitet, överstigande Sutents | | ~$25k (daglig, 5 dagar, 2x/månad) | | » Hög dos av IL-2 är den enda behandlingen med varaktigt, men liten, full respons<br>» Få lämpliga patienter, kostsam övervakning |
| NYA BEHANDLINGAR UNDER UTVECKLING | *AGS-003 + Sutent* | Aut. DC-Vaccine / intradermally / 1st line mRCC | Historisk OS: 15 Sutent OS: 26.4 | OS: 30.2 PFS: 11.2 | | Inga rapporterade grad 3/4 toxiciteter | | $88k (8 inj./år) | | » AGS-003 hade endast 21 patienter i fas II men tydlig klinisk nytta och låg toxicitet<br>» Troligtvis hög kostnad, liknande komplexitet som Provenge |
| | *Nivolumab* | Anti PD-1 / Intravenöst / 2nd line mRCC | Ingen fas II data KOL intervju: 4-5 månaders förbättrad OS | | ? | 14% av fas I patienter hade någon grad 3/4 toxicitet | | $65k (26 inj./år) | | » Brist på data angående klinisk nytta men KOL optimism<br>» Viss allvarlig toxicitet existerar men lägre än Sutent |
| | *IMA-901 + GM-CSF + Sutent* | Immunostimulant/ Intradermalt / 1st line mRCC | Historiskt 2nd line TKIs:16.4 & 17.8 | 2nd line data från fas II. OS: 19.8 | | 5.9% av fas II patienter hade någon grad 3/4 toxicitet | | $85k (17 inj./år) | | » Endast testat i 2nd line efter Sutent med 3-4 månaders förbättring – oklar effekt i 1st line<br>» Viss toxicitet och troligtvis kostsamt |
| | *INTUVAX* | Allogent DC vaccin / Intratumoralt / 1st line mRCC | Historisk OS: 5 (Heng) | OS 2 patienter med kritisk prognos: 11 månader | TBD | Tidig fas I/II data indikerar lindrig toxicitet | ? | Allogent blod från donatorer, 2 inj | | » Tidig fas I/II data indikerar potential för tydlig klinisk nytta och tolerans för vaccinet<br>» Fördelaktig kostnadsprofil med få injektioner och möjlighet till storskalig produktion |

*Behovsuppfyllelse:* = *Väldigt hög* = *Hög* = *Medel* = *Låg* = *Väldigt låg*

*Källa*: Datamonitor, clinicaltrials.gov, Citeline, publikationer angående kliniska testresultat, intervjuer, Immunicums ledning, Arthur D. Little analys

*Noter*:
1) Progressionsfri överlevnad eller övergripande överlevnad (beroende på tillgänglighet).
2) Grad 3 eller 4 förekomster (t.ex. allvarliga eller livshotande).
3) Faktiskt eller uppskattat pris per dos multiplicerat med antal doser under första året. Kostnadsvärderingen väger även in andra kostnader kopplade till hantering av behandlingen.

## LEVERCANCERMARKNADEN

Levercancer är den 6:e mest vanliga diagnosticerade cancerformen i världen. Sjukdomen är speciellt vanlig i Asien och mindre vanlig i Europa och USA, dock den tredje mest vanliga med dödlig utgång även här. Levercancerns begränsade utbredning i Västvärlden ger möjlighet för nya behandlingsalternativ att erhålla särläkemedelsstatus på strategiskt viktiga marknader (USA, Europa och Japan) samtidigt som stor potential återfinns på andra marknader. Över hälften av världens levercancerpatienter återfinns i Kina där ca 400 000 patienter insjuknar årligen. Incidensen på världens största läkemedelsmarknader (USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien; Storbritannien och Japan) är 88 000 insjuknade per år och växande (Stakeholder Opinions: Hepatocelluar Cancer, Datamonitor 2010).

Av alla former av levercancer är ca 85% av typen HCC (Hepatocellular carcinoma) vilket är den indikation som Immunicum planerar en studie på. Sjukdomen är ofta symptomfri och det saknas bra biomarkörer. Därför fortskrider en stor del av patienterna (ca 50% i Europa och USA och 73% i Japan) så långt att behandlingsalternativen minimeras: Endast 20-30% av patienterna globalt diagnosticeras tillräckligt tidigt för att behandlas kirurgiskt. Kirurgi och helst transplantation med ny lever är annars första behandlingsalternativet då cellgifter och annan standardbehandling ej visat sig vara effektiv vid HCC p.g.a. kraftig biverkan på den friska levern och på övriga organ. Även vid kirurgisk behandling är dock återfallsfrekvensen stor och passerar efter fem (5) år 70%.

Begränsade faktorer för marknadspotentialen inkluderar bättre diagnostik som möjliggör att fler patienter kan behandlas tidigare med kirurgi. Även utökat vaccinationsprogram mot hepatit nämns som ett konkurrerande behandlingsalternativ då virusinfektion av typen hepatit A och B är den största anledningen till den höga utbredningen i Asien. Ingen av dessa faktorer bedöms dock betydligt påverka patientpopulationer den närmsta framtiden. Till exempel bedöms ett vaccinationsprogram mot hepatit B kunna påverka patientstorleken först 2020 (mot hepatit C finns ännu inget verksamt vaccin). – samma år som Världshälsorganisationen (WHO) bedömer att levercancer avancerat till världens vanligaste cancersjukdom.

Konkurrenssituationen för levercancer liknar den för njurcancer. Det har sedan 2006 etablerats ett nytt läkemedel Nexavar, (Sorafenib, Bayer Healtchcare) med påvisad klinisk effekt. Nexavar (Sorafenib) verkar mot receptorer och enzym som är viktiga för tumörcellens tillväxt och används i fall där kirurgisk behandling ej är möjlig. Nexavar har en begränsad överlevnadseffekt (ca 12 veckor) men anses i brist på alternativ fylla en funktion. Nexavar omsatte 2008 840 miljoner USD för två godkända indikationer (även för njurcancer).

Förutom att behandla växande patientpopulationer ses nya terapier kunna bidra med ökad verkningsgrad och mindre bieffekter. En målbild för nya terapier är att minska antalet återfall efter kirurgi, eller förlänga tiden till återfall. Nexavar utvärderas för att kunna ges till patienter direkt efter kirurgi. De nya terapier som nått sen klinisk fas för levercancer är till största del läkemedel som riktas mot specifika molekylära mål, liknande funktionen för Nexavar. Förutom Nexavar har Immunicum tillsammans med Arthur D. Little identifierat ytterligare 4 konkurrenter som presenteras i tabell på nästa sida. Det kvarstår dock idag ett fortsatt stort behov av mer effektiva alternativ. (Stakeholder Opinions: Hepatocellular Cancer, Datamonitor 2010).

# HEPATOCELLULAR CARCINOMA – POSITIONERINGSANALYS

| | BEHANDLING | MEKANISM / ADMIN. / INDIKATION | EFFEKT | | | TOXICITET | | KOSTNAD | | KOMMENTARER |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | PFS / OS[1] (MÅNADER) | | VÄRDE-RING | URVAL AV TOXDATA[2] | VÄRDE-RING | PRIS/ BEHANDL.[3] | VÄRDE-RING | |
| | | | KONTROLL | SUBSTANS | | | | | | |
| PÅ MARKNADEN | *Nexavar / sorafenib* | TKI / Oralt / 1st line adv. mHCC | Placebo | Förbättrad OS: 2.8 PFS: 2.7 | | Nyckeltester: Diarré 3/4 : 10% Hand fot 3/4: 8% Utslag 3/4: 1% | | $102k (2 dagliga doser) | | » Den enda idag godkända substansen uppvisar begränsad klinisk nytta och viss allvarlig toxicitet |
| | *ADI-Peg 20* | Cytotoxic / Intra-muskulär injektion / 2nd line adv. eller metastatiskt | - | Förbättrad OS: 7.3 PFS: 1.8 | | Anemi 3/4: 1.5% Trötthet 3/4: 1.5% Hyperuricemia 3/4: 5.6% | | $52k (veck-ovis doser) | | » Riktas mot 2nd line men data på effekten i den här konfigurationen är begränsad då fas II patienterna ofta var obehandlade<br>» Låg toxicitet, veckovis injektioner på sjukhus ökar kostnaden |
| NYA BEHANDLINGAR UNDER UTVECKLING | *Stivarga* | TKI / Oralt / 2nd line adv eller me-tastatiskt | - | TTP: 4.5 | | Grad 3/4 toxicitet: 5% | | $111k (dag-lig dos) | | » Godkänd för andra indikationer men endast 36 patienter i fas II så effekten är väldigt osäker<br>» Låg toxicitet och oral administration |
| | *Muparfostat* | Heparanase inhi-bitor / Injektion / Adjuvant, tidig fas HCC | PFS vid 48 veckor: 50% | PFS vid 48 veckor: 63% | | Grad 3/4 toxicitet: 4% | | $73k (dag-lig dos) | | » Har visat klinisk nytta i ett test med adjuvant konfiguration med 172 patien-ter där ingen behandling finns<br>» Låg toxicitet men dagliga injektioner är obehändigt och troligen kostsamt |
| | *Ramucirumab* | TKI / Intravenous / 2nd line adv or metastatic | - | 1st line trial: PFS: 4 | | Trötthet 3/4: 10% GI blödning 3/4: 7% Hypertension 3/4: 12% | | $70k (varannan vecka) | | » Fas II data finns endast för 1st line<br>» Allvarliga toxiciteter finns, obehändig och kostsam administration |
| | *INTUVAX* | Allogent DC vaccin / Intratumoralt / 1st line mRCC | - | - | **TBD** | Tidig fas I/II data indikerar lindrig toxicitet | **TBD** | Allogent blod från donatorer, 3 inj | | » Ingen fas I/II-data tillgänglig ännu<br>» Fördelaktig kostnadsprofil med få injektioner och möjlighet till storskalig produktion |

*Behovsuppfyllelse:* *= Väldigt hög* *= Hög* *= Medel* *= Låg* *= Väldigt låg*

*Källa*: Datamonitor, clinicaltrials.gov, Citeline, publikationer angående kliniska testresultat, intervjuer, Immunicums ledning, Arthur D. Little analys

*Noter*:
1) Progressionsfri överlevnad eller övergripande överlevnad (beroende på tillgänglighet).
2) Grad 3 eller 4 förekomster (t.ex. allvarliga eller livshotande).
3) Faktiskt eller uppskattat pris per dos multiplicerat med antal doser under första året. Kostnadsvärderingen väger även in andra kostnader kopplade till hantering av behandlingen.

*Upptäckten av den dendritiska cellen och dess avgörande roll i alla specifika immunsvar belönades med Nobelpriset i medicin 2011.*

## KONKURRENSLANDSKAPET FÖR TERAPEUTISKA CANCERVACCINER

Följande avsnitt är till största delen baserat på information från Datamonitors rapport "Pipeline insight: Therapeutic Cancer Vaccines" från 2009.

Terapeutiska cancervacciner kan delas in i två huvudsakliga kategorier: personanpassade vacciner och standardiserade ("off-the-shelf") vacciner. Standardvacciner står för huvuddelen (96 stycken, motsvarande 68%) av alla terapeutiska cancervacciner under klinisk utveckling. I teorin är personanpassade vacciner mycket attraktiva ur ett kliniskt perspektiv. Dessa vacciner är potentiellt användbara för en bred grupp patienter eftersom de kan skräddarsys för varje enskild patients unika tumörantigenprofil. Detta upphäver därför problemet med heterogent uttryck av tumörantigener, vilket kan begränsa responsfrekvensen för standardiserade vacciner som baseras på ett smalt spann av antigener (Kalinski et al., 2009).

*"Immunicum, däremot, är unikt genom att företaget har utvecklat ett standardiserat vaccin som ändå använder patienternas egna tumörantigener och behåller på så sätt fördelarna med personanpassade vacciner.*

*Jamal El-Mosleh, VD för Immunicum*

Ur kommersiell synvinkel finns det dock flera viktiga nackdelar med personanpassade terapeutiska cancervacciner. Storskalig produktion, lagring och distribution av personanpassade innebär stora utmaningar, även för det mest rutinerade av företag, och skulle kunna begränsa lönsamheten avsevärt jämfört med de mer rättframma standardiserade vaccinerna (Kalinski et al., 2009).

Antigenbaserade vacciner står för 37 (26 %) av alla terapeutiska cancervacciner i klinisk utveckling vilket gör dem till den vanligaste klassen teknologiplattform i pipelinen för terapeutiska cancervacciner. Detta återspeglar delvis hur lätt det är att tillverka antigenbaserade vacciner jämfört med andra, mer tekniskt komplicerade klasser av teknologier som till exempel vacciner baserade på antigenpresenterande celler (APC). Immunicum är unika på så sätt att man utvecklar ett APC-vaccin som är möjligt att producera i stor skala, till skillnad från konkurrerande APC-vacciner.

Antal APC-vacciner i klinisk utveckling har mer än fördubblats sedan 2006 och detta har nu blivit den näst vanligaste teknologiplattformen i den kliniska pipelinen för terapeutiska cancervacciner. Eftersom de är personanpassade kräver utveckling av APC-vacciner en hög nivå av teknisk expertis, vilket gör barriären hög för att nå kommersiell framgång med denna klass vacciner (lägg återigen märke till att Immunicum är ensamma om ett APC-vaccin som inte är personanpassat, men som ändå har fördelarna med ett personanpassat vaccin). Trots detta tycks godkännandet år 2010 på USA-marknaden för Provenge (sipuleucel-T; Dendreon) och nyligen gjorda landvinningar I förståelsen av APC-baserade vacciner (Kalinski et al., 2009) ha lett till ökat intresse för denna vaccinklass. Nobelpriset i medicin 2011 tilldelades faktiskt den forskare som upptäckte den dendritiska cellen, vilket är den mest effektiva APC man idag känner till.


250
200
150
APPROX.
100

# Organisation

## BOLAGSSTYRELSE



### AGNETA EDBERG

**STYRELSEORDFÖRANDE**
**AKTIER 25 000 ST**
**OPTIONER 150 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 75 000 ST**

*Alumna från Handelshögskolan i Stockholm, Biomedicinsk Analytiker*
*Född 1956*

VD på Mylan Nordic. Tidigare: Chief Operating Officer (coo) på Bactiguard och VP Senior Venture Manager på LinkMed. VD för Läkemedelsförsäkringsföreningen, 2005– 2006. Olika ledande befattningar på Pfizer och Pharmacia, VD för NM Pharma AB, Cederroth International, Farmos Group AB och Cilag AB.



### ALEX KARLSSON-PARRA

**STYRELSELEDAMOT, GRUNDARE/INNOVATÖR & CHIEF SCIENTIFIC OFFICER**
**AKTIER 351 363 ST**
**OPTIONER 150 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 75 000 ST**

*Docent, Överläkare i Klinisk Immunologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala*
*Född 1950*

Över 20 års erfarenhet från arbete inom området transplantationsimmunologi och tidigare ordförande i Svenska Expertgruppen för Klinisk Immunologi. Tidigare bl.a. överläkare Fylkesjukhuset Haugesund samt överläkare klinisk immunologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.



### PER-OLOF GUNNESSON

**STYRELSELEDAMOT, CHIEF FINANCIAL OFFICER**
**AKTIER 0 ST**
**OPTIONER 150 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 75 000 ST**

*Civilekonom*
*Född 1945*

Över 40 års erfarenhet från läkemedelsindustrin. Han har innehaft flera ledande befattningar inom Astra-koncernen med fokus på Finance and Licensing. Konsult vid InDex Pharmaceuticals AB med ansvar för Finance.



### BENGT ANDERSSON

**STYRELSELEDAMOT, GRUNDARE/INNOVATÖR**
**AKTIER 541 939 ST**
**OPTIONER 150 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 75 000 ST**

*Docent, Överläkare i Klinisk Immunologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset*
*Född 1952*

Över 20 års erfarenhet från arbete i området infektionsimmunologi. Bengt har unik specialkompentens vad gäller utveckling och bedömning av metoder för monitorering av immunsvaret vid olika former av immunterapi. Sedan 2007: Enhetsöverläkare vid enheten för Klinisk immunologi, Avd. för klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin, Div. för Laboratoriemedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.



### BENGT FURBERG

**STYRELSELEDAMOT, ORDFÖRANDE I DET VETENSKAPLIGA RÅDET**
**AKTIER 0 ST**
**OPTIONER 225 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 112 500 ST**

*Docent i klinisk fysiologi*
*Född 1941*

Bengt Furberg är expert på kliniska studier och har skrivit flera böcker och vetenskapliga artiklar i ämnet. Under 10 år var han medicinsk direktör och medlem i företagsledningen för brittiska GlaxoWellcome i Sverige samt medlem bland annat i koncernens Medical Board och Safety Board. Sedan 1994 är han också medlem i Apotekarsocieteten (Swedish Academy for Pharmaceutical Sciences). Bengt Furberg är för närvarande styrelseledamot i Dignitana.



### MARTIN LINDSTRÖM

**STYRELSELEDAMOT**
**AKTIER 2 712 685 ST**
**(LOGGEN INVEST AB)**
**OPTIONER 150 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 75 000 ST**

*Civ. Ing. Väg och vatten, Civilekonom*
*Född 1980*

Martin Lindström är Civilingenjör och Civilekonom. Han representerar huvudägaren Loggen Invest AB och har sedan 2008 visat ett stort engagemang för att Immunicums produkter skall nå cancerpatienter och har bidragit till styrelsens arbete genom sin kompetens inom ekonomi och juridik samt genom sitt genuina intresse för Immunicums verksamhet.

# VETENSKAPLIGT RÅD

ORDFÖRANDE: BENGT FURBERG



### ROLF KIESSLING

**LEDAMOT**
**AKTIER 0 ST**
**OPTIONER 0 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 0 ST**

*Professor i experimentell onkologi, Karolinska Institutet.*
*Född 1948*

Rolf Kiessling är professor i experimentell onkologi vid Karolinska Institutet sedan 1995 och har en deltidstjänst som överläkare på Radiumhemmet vid Karolinska sjukhuset. Professor Kiessling har publicerat över 200 publikationer i refereegranskade tidskrifter och har bred vetenskaplig expertis i området experimentell och klinisk immunologi. En tidig milstolpe i hans karriär var när han upptäckte och namngav NK-cellen i mitten av 70-talet, en upptäckt som gav honom "Anders Jahres medicinska pris för yngre forskare" 1985 och "Erik Fehrnströms pris" 1989. På senare tid har hans forskargrupp fokuserat på området immunterapi mot cancer och gruppen genomför prövarinitierade studier (Investigator Initiated Studies) på cancerpatienter, och bedriver grundforskning på prekliniska djurmodeller.



### ROGER HENRIKSSON

**LEDAMOT**
**AKTIER 0 ST**
**OPTIONER 0 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 0 ST**

*Professor i experimentell onkologi*
*Född 1953*

Roger Henriksson är professor i experimentell onkologi och överläkare i medicinsk onkologi och radioterapi sedan 1994. Han har också varit medicinsk rådgivare åt Astra Zeneca (globalt) på deltid, sedan 2000. Roger Henriksson har publicerat över 270 artiklar i refereegranskade tidskrifter avseende alla faser av läkemedelsutveckling. Bland aktuella vetenskapliga uppdrag kan nämnas chef för institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå Universitet, Ordförande Nationella Planeringsgruppen CNS-tumörer, Ledamot i Cancerfondens vetenskapliga råd, Ledamot i Svenska Lungcancerstudiegruppen.



### CURT FURBERG

**LEDAMOT**
**AKTIER 0 ST**
**OPTIONER 0 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 0 ST**

*Professor i Folkhälsa*
*Född 1936*

Dr Furberg är en internationellt erkänd hjärtforskare och epidemiolog med expertis inom kliniska studier och folkhälsa. Han är en av författarna till boken om metodik vid klinisk prövning, "Fundamentals of Clinical Trials". Här också medförfattare till en ny bok, "Data Monitoring in Clinical Trials: A Case Studies Approach", och har publicerat över 400 artiklar. Hans starka engagemang för evidensbaserad medicin och långa bakgrund inom folkhälsa utgör en solid grund för hans synpunkter kring utvärdering av läkemedel och patientsäkerhet. Han har varit medlem av FDA:s Rådgivande Kommitté för Läkemedelssäkerhet och Riskhantering samt kallats in som vittne i kongressförhör. Bland dr Furbergs titlar och utmärkelser kan nämnas "National Institute of Health Director's Award", "Women's Health Initiative Achievement Award (NHLBI)", "Established Investigator in Clinical Science Award" från Wake Forest University, "Ancel Keys Lecture Award från American Heart Association", "Joseph Stokes, III Award" från American Society of Preventive Cardiology, filosofie hedersdoktor vid Umeå Universitet och "The Rockefeller Foundation Residency Award", Bellagio, Italien, "Fellow of the Society for Clinical Trials" och "Healthcare Heroes Award".



### DAN MAGNUSSON

**LEDAMOT**
**AKTIER 27 450 ST**
**OPTIONER 75 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 37 500 ST**

*Apotekare och Ekonom*
*Född 1945*

Dan Magnusson har bred erfarenhet av industriell läkemedelsproduktion och från tjänst som sakkunnig person (Qualified Person). Tidigare erfarenhet inkluderar arbete med internationell marknadsföring på Astra/Hässle under den internationella lanseringen av Losec.

# LEDNING



### JAMAL EL-MOSLEH

**VERKSTÄLLANDE DIREKTÖR**
**AKTIER 439 892 ST**
**OPTIONER 150 000 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 75 000 ST**
*Civ. Ing. Industriell Ekonomi, Innovation och Entreprenörskap*
*Född 1981*

Jamal El-Mosleh har examina från Chalmers Tekniska Högskola (Industriell Ekonomi) och Göteborg International Bioscience Business School (Innovation and Entrepreneurship). Han har tidigare jobbat som managementkonsult och som projektledare på ett startupföretag inom bioteknikområdet. Jamal El-Mosleh tillträdde som Bolagets VD i september 2007.



### HENRIK ELOFSSON

**CHIEF OPERATING OFFICER**
**AKTIER 2 688 ST**
**OPTIONER 0 ST**
**UNDERLIGGANDE AKTIER 0 ST**
*Med. kand. Medicinsk Biologi, tek. mag. Innovation och Entreprenörskap*
*Född 1982*

Henrik Elofsson har en utbildningsbakgrund som Medicinsk Biolog från Linköpings Universitet med ytterligare en examen från Chalmers Biotekniska Entreprenörskola. Han kommer närmast från Arterion där han arbetade som vice VD med ansvar för forskning och etablering av nya produktionsprocesser och där han även satt i styrelsen. Han har också arbetat som konsult inom ett flertal innovationsprojekt samt verkat som coach till flera affärsutvecklare inom Life Science.

### ALEX KARLSSON-PARRA

**CHIEF SCIENTIFIC OFFICER**
Se ovan under *Styrelse.*

### PER-OLOF GUNNESSON

**CHIEF FINANCIAL OFFICER**
Se ovan under *Styrelse.*

# Aktien och ägarförhållanden

## AKTIEKAPITALETS UTVECKLING

| Datum | HÄNDELSE | ANTAL AKTIER | AKTIEKAPITAL |
|---|---|---|---|
| 2002-07-12 | Uppläggning av aktiebok | 9 600 | 240 000 |
| 2003-09-18 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 26 250 kr (1 050 nya B-aktier) | +1 050 | +26 250 |
| 2004-12-08 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 50 625 kr (2 025 nya B-aktier) | +2 025 | +50 625 |
| 2007-05-03 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 185 625 kr (7 425 nya B-aktier) | +7 425 | +185 625 |
| 2008-04-10 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 171 600 kr (6 864 nya B-aktier) | +6 864 | +171 600 |
| 2008-05-06 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 13 900 kr (556 nya B-aktier) | +556 | +13 900 |
| 2009-04-02 | Minskning av aktiekapital med 555 425 kr genom indragning av 22 217 aktier | -22 217 | -555 425 |
| 2009-04-02 | Omstämpling av samtliga poster till Stamaktier | | |
| 2010-05-14 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 33 150 kr (1 326 nya Stamaktier) | +1 326 | +33 150 |
| 2012-02-13 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 15 000 kr (600 nya Stamaktier) | +600 | +15 000 |
| 2012-09-07 | 7 221 771 nya aktier, splitkvot 1000:1 | +7 221 771 | |
| 2012-09-07 | Fondemission, tillfört aktiekapital 319 275 kr (12 771 000 nya Stamaktier) | +12 771 000 | +319 275 |
| 2013-02-22 | Omvänd split 2:1 | -10 000 000 | |
| 2013-03-26 | Nyemission utan företrädesrätt, tillfört aktiekapital 133 750 kr (2 675 000 nya Stamaktier). | + 2 675 000 | +133 750 |
| 2013-03-28 | Riktad emission, tillfört aktiekapital 55 000 kr (1 100 000 nya Stamaktier) | +1 100 000 | +55 000 |
| | SUMMA | 13 775 000 | 688 750 |

## 10 STÖRSTA ÄGARNA 2013-09-30

| ÄGARE | ANTAL AKTIER | KAPITAL/ RÖSTER (%) |
|---|---|---|
| Loggen Invest AB | 2 712 685 | 19,69 |
| Holger Blomstrand Byggnads AB | 2 380 309 | 17,28 |
| Stiftelsen Chalmers Innovation | 1 516 166 | 11,01 |
| Bengt Andersson | 541 939 | 3,93 |
| Mats Dahlgren | 518 000 | 3,76 |
| LMK Stiftelsen | 500 000 | 3,63 |
| Jamal El-Mosleh | 439 892 | 3,19 |
| Alex Karlsson-Parra | 351 363 | 2,55 |
| AnnaCarin Wallgren | 351 363 | 2,55 |
| Kurt Andersson | 316 830 | 2,3 |
| **Totalt tio största aktieägare** | **9 628 547** | **69,89** |
| Övriga aktieägare | 4 146 453 | 30,11 |
| **Totalt** | **13 775 000** | **100,0** |

# Förvaltningsberättelse

*Styrelsen och verkställande direktör för Immunicum AB, 556629-1786 får härmed avge årsredovisning för räkenskapsåret 2012-07-01 - 2013-06-30.*

## ALLMÄNT OM VERKSAMHETEN

Immunicum utvecklar terapeutiska cancervacciner. Huvudprodukten är baserad på vita blodkroppar från friska blodgivare, så kallade allogena dendritceller. Upptäckten av dendritcellens centrala roll i alla specifika immunsvar belönades med Nobelpriset i medicin 2011.

Immunicum planerar att kontinuerligt genomföra kliniska prövningar för att validera vaccinets effekt i människa inom olika cancerindikationer. En klinisk prövning håller på att avslutas på patienter med metastaserande njurcancer. Bolaget har även påbörjat en klinisk fas I/II-prövning på primär levercancer.

Immunicum har idag ett registrerat patent i Sverige, ett i Europa, validerat i totalt 11 länder samt ett patent i USA. Bolaget har skickat in ytterligare fem patentansökningar som är under granskning.

## EKONOMISK ÖVERSIKT

### RESULTAT

Resultat efter finansiella poster uppgick till -6,9 Mkr (-4,2 Mkr). Resultat per aktie uppgick till -0,50 kr (-587 kr). Rörelsens kostnader uppgick till 7,0 Mkr (4,3 Mkr). Kostnadsökningen jämfört med föregående år beror på högre personalkostnader och ökade kostnader för klinisk prövning.

### FINANSIELL STÄLLNING OCH LIKVIDITET

Immunicums likvida medel vid räkenskapsårets slut uppgick till 25,6 Mkr (5,8 Mkr). Kassaflödet från den löpande verksamheten före förändringar i rörelsekapitalet uppgick till -6,9 Mkr (-4,2 Mkr). Eget kapital vid räkenskapsårets slut uppgick till 24,6 Mkr (4,4 Mkr) och soliditeten uppgick till 92% (73%). Eget kapital per aktie uppgick till 1,78 kr (613 kr, baserat på 7 229 st aktier).

## VÄSENTLIGA HÄNDELSER UNDER RÄKENSKAPSÅRET

I december skickade Immunicum in patentansökan, EP12197687.2, för att skydda processen för storskalig produktion av INTUVAX® och SUBCUVAX®.

» Vid styrelsemöte den 12:e februari 2013 beslutades att öka Bolagets aktiekapital genom en nyemission till allmänheten och om en notering på NASDAQ OMX First North. Emissionsbeslutet skedde med stöd av det bemyndigande att emittera aktier som beslutades på Bolagets årsstämma den 19:e december 2012. Emissionsbeslutet innebar att Immunicums aktiekapital kunde ökas med högst 133 750 kr genom utgivande av högst 2 675 000 nya aktier.

» I mars tog Immunicum in 21,4 Mkr i en övertecknad nyemission och välkomnade samtidigt uppemot 900 nya aktieägare till Bolaget.

» Med anledning av det stora intresset för investeringar i Immunicum beslutade styrelsen den 28:e mars att genomföra en riktad emission till professionella investerare om totalt 8,8 Mkr. Störst bland dessa professionella investerare var LMK Forward AB.

» I mars beslutade Vinnova att ge Immunicum ett utvecklingsbidrag på totalt 470 000 kr från programmet Forska & Växa för att utveckla Bolagets tillverkningsprocess mot industristandard. Projektet genomförs tillsammans med Cancer Centrum Karolinska som bidrar med unik kompetens inom tillverkning av avancerade cellterapier.

» Den 18:e april beslutade NASDAQ OMX Stockholm att uppta Immunicums aktier för handel på First North. Första handelsdag var 22:a april.

» I maj rapporterade Immunicum, i en statusuppdatering, lovande data från den pågående kliniska prövningen i metastaserande njurcancer.

» Under juni erhöll Immunicum varumärkesskydd för INTUVAX® och SUBCUVAX® samt förlängd SME-status från den Europeiska Läkemedelsmyndigheten.

» Immunicums styrelse har beslutat att från och med den 1 juli 2012 ändra redovisningsprincipen för aktivering av utvecklings- och patentutgifter. Dessförinnan gjordes aktivering i tidig fas av läkemedelsutveckling. Den ändrade principen innebär att aktivering tidigast kan ske då projekten kommit in i fas III. Den nya principen speglar bättre de stora risker som projekt i tidig fas löper. Effekten av bytet av princip innebär att Immunicums utvecklingsutgifter hädanefter kostnadsförs löpande och att tidigare aktiverade utgifter tagits bort från balansräkningen och därigenom minskat det egna kapitalet. Den ackumulerade effekten uppgår till -3194 967 kr.

## VÄSENTLIGA HÄNDELSER EFTER RÄKENSKAPSÅRETS UTGÅNG

» Den 1:a juli anställdes Henrik Elofsson som ny Chief Operating Officer.

» Den 22:a juli godkände Läkemedelsverket Bolagets ansökan om start av ny klinisk prövning på primär levercancer.

» Under augusti 2013 rapporterade Immunicum att den sista patienten i den pågående kliniska prövningen på metastaserande njurcancer nu hade erhållit sin avslutande dos av INTUVAX®.

» Under oktober inleds en klinisk fas I/II-studie på primär levercancer.

» USPTO beviljar patent.

## FORSKNING OCH UTVECKLING

Fokus för produktutvecklingen ligger i att validera de olika vaccinkonceptens effekt i människa men Immunicum genomför också tester för att ytterligare optimera produktionsprocessen. Därtill har Immunicum ett forskningssamarbete med professor Magnus Essand på Uppsala Akademiska Sjukhus kring CD70-plattformen.

## STYRELSENS FÖRSLAG TILL DISPOSITION AV BOLAGETS RESULTAT

| | *Belopp i kr* |
|---|---|
| *Till årsstämmans förfogande står följande medel:* | |
| Överkursfond | 42 855 998 |
| Balanserat resultat | -12 052 661 |
| Årets resultat | -6 887 974 |
| **Totalt** | **23 915 363** |
| | |
| *Styrelsen förslår att medlen disponeras så att*: | |
| Överföres i ny räkning | 23 915 363 |
| **Summa** | **23 915 363** |

Vad beträffar företagets resultat och ställning i övrigt, hänvisas till efterföljande resultat- och balansräkningar med tillhörande bokslutskommentarer.

# Finansiellt sammandrag

| RESULTATRÄKNING | 2012/2013 | 2011/2012 | 2010/2011 | 2009/2010 | 2008/2009 |
|---|---|---|---|---|---|
| Nettoomsättning | 1 473 | 5 134 | 12 328 | 5 006 | 11 333 |
| Rörelsens kostnader | -6 974 772 | -4 310 500 | -3 060 358 | -2 868 349 | -1 767 370 |
| **Rörelseresultat** | **-6 973 299** | **-4 305 366** | **-3 048 030** | **-2 863 343** | **-1 756 037** |
| Finansnetto | 83 325 | 64 475 | 43 861 | 23 720 | 99 696 |
| **Resultat före skatt** | **-6 887 974** | **-4 240 891** | **-3 004 169** | **-2 839 623** | **-1 656 341** |
| Skatt | - | - | - | - | - |
| **Årets resultat** | **-6 887 974** | **-4 240 891** | **-3 004 169** | **-2 839 623** | **-1 656 341** |

| BALANSRÄKNING | 2013-06-30 | 2012-06-30 | 2011-06-30 | 2010-06-30 | 2009-06-30 |
|---|---|---|---|---|---|
| Materiella anläggningstillgångar | 95 184 | 57 206 | 8 935 | 11 550 | 10 828 |
| Finansiella anläggningstillgångar | 1 000 | 1 000 | 1 000 | - | - |
| Övriga omsättningstillgångar | 992 214 | 270 035 | 336 010 | 103 104 | 106 314 |
| Likvida medel | 25 607 241 | 5 750 558 | 4 317 205 | 6 318 269 | 2 898 965 |
| **Tillgångar** | **26 695 640** | **6 078 799** | **4 663 150** | **6 432 923** | **3 016 107** |
| Eget kapital | 24 604 113 | 4 431 491 | 2 336 381 | 5 340 550 | 2 199 757 |
| Långfristiga skulder | 850 000 | 850 000 | 850 000 | 850 000 | 552 055 |
| Kortfristiga skulder | 1 241 527 | 797 309 | 1 476 769 | 242 373 | 264 295 |
| **Eget kapital och skulder** | **26 695 640** | **6 078 800** | **4 663 150** | **6 432 923** | **3 016 107** |

| KASSAFLÖDESANALYS I SAMMANDRAG | 2012/2013 | 2011/2012 | 2010/2011 | 2009/2010 | 2008/2009 |
|---|---|---|---|---|---|
| Kassaflöde från den löpande verksamheten | -7 146 028 | -4 845 068 | -2 000 064 | -2 845 982 | -1 518 352 |
| Kassaflöde från investeringsverksamheten | -57 886 | -57 579 | -1 000 | -13 075 | - |
| Kassaflöde från finansieringsverksamheten | 27 060 597 | 6 336 000 | - | 6 278 361 | 434 114 |
| Förändring av likvida medel | 19 856 683 | 1 433 353 | -2 001 064 | 3 419 304 | -1 084 238 |
| Likvida medel vid årets början | 5 750 558 | 4 317 205 | 6 318 269 | 2 898 965 | 3 983 203 |
| **Likvida medel vid årets slut** | **25 607 241** | **5 750 558** | **4 317 205** | **6 318 269** | **2 898 965** |

| NYCKELTAL | 2013-06-30 | 2012-06-30 | 2011-06-30 | 2010-06-30 | 2009-06-30 |
|---|---|---|---|---|---|
| Kassalikviditet (%) | 2 142% | 755% | 315% | 265% | 1 137% |
| Solididet (%) | 92% | 73% | 50% | 83% | 88% |
| Utdelning | - | - | - | - | - |

*Finansiella definitioner*
Kassalikviditet: Omsättningstillgångar dividerat med kortfristiga skulder
Soliditet: Eget kapital i procent av balansomslutningen

** Alla jämförelsesiffror är justerade för effekten av ändrad redovisningsprincip.*

# Resultaträkning

| *Belopp i kr* | *Not* | *2012-07-01 - 2013-06-30* | *2011-07-01 - 2012-06-30* |
|---|---|---|---|
| Nettoomsättning | | - | 5 000 |
| Övriga rörelseintäkter | | 1 473 | 134 |
| | | **1473** | **5134** |
| **RÖRELSENS KOSTNADER** | | | |
| Övriga externa kostnader | 1 | -4 453 698 | -2 701 314 |
| Personalkostnader | 2 | -2 501 167 | -1 599 878 |
| Avskrivningar materiella anläggningstillgångar | 3 | -19 908 | -9 308 |
| **Rörelseresultat** | | **-6 973 299** | **-4 305 366** |
| **RESULTAT FRÅN FINANSIELLA POSTER** | | | |
| Ränteintäkter och liknande resultatposter | | 118 102 | 98 883 |
| Räntekostnader och liknande resultat poster | | -32 777 | -34 408 |
| **Resultat efter finansiella poster** | | **-6 887 974** | **-4 240 891** |
| **RESULTAT FÖRE SKATT** | | **-6 887 974** | **-4 240 891** |
| Skatt på årets resultat | | - | - |
| ÅRETS RESULTAT | | -6 887 974 | -4 240 891 |

# Balansräkning

| *Belopp i kr* | *Not* | *2013-06-30* | *2012-06-30* |
|---|---|---|---|
| TILLGÅNGAR | | | |
| ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR | | | |
| *Materiella anläggningstillgångar* | | | |
| Inventarier | 4 | 95 184 | 57 206 |
| **Summa materiella anläggningstillgångar** | | **95 184** | **57 206** |
| | | | |
| *Finansiella anläggningstillgångar* | | | |
| Andra långfristiga värdepappersinnehav | | 1 000 | 1 000 |
| **Summa finansiella anläggningstillgångar** | | **1 000** | **1 000** |
| | | | |
| **Summa anläggningstillgångar** | | **96 184** | **58 206** |
| | | | |
| OMSÄTTNINGSTILLGÅNGAR | | | |
| Övriga fordringar | | 859 839 | 154 761 |
| Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter | 5 | 132 376 | 115 274 |
| **Summa kortfristiga fordringar** | | **992 215** | **270 035** |
| | | | |
| *Kassa och bank* | | 25 607 241 | 5 750 558 |
| | | | |
| **Summa omsättningstillgångar** | | **26 599 456** | **6 020 593** |
| | | | |
| SUMMA TILLGÅNGAR | | **26 695 640** | **6 078 799** |

# Balansräkning

| *Belopp i kr* | *Not* | *2013-06-30* | *2012-06-30* |
|---|---|---|---|
| **EGET KAPITAL OCH SKULDER** | | | |
| **EGET KAPITAL** | 6 | | |
| ***Bundet eget kapital*** | | | |
| Aktiekapital (13 775 000 aktier) | | 688 750 | 180 725 |
| Reservfond | | - | 85 875 |
| **Summa Bundet eget kapital** | | **688 750** | **266 600** |
| ***Fritt eget kapital*** | | | |
| Överkursfond | | 42 855 998 | 16 217 551 |
| Balanserat resultat | | -12 052 661 | -7 811 770 |
| Årets resultat | | -6 887 974 | -4 240 891 |
| **Summa Fritt eget kapital** | | **23 915 363** | **4 164 890** |
| **Summa Eget kapital** | | **24 604 113** | **4 431 490** |
| **LÅNGFRISTIGA SKULDER** | | | |
| Övriga skulder till kreditinstitut | 7 | 850 000 | 850 000 |
| **Summa långfristiga skulder** | | **850 000** | **850 000** |
| **KORTFRISTIGA SKULDER** | | | |
| Leverantörsskulder | | 387 522 | 81 496 |
| Skatteskulder | | 12 823 | 19 774 |
| Övriga skulder | | 144 418 | 79 055 |
| Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter | 8 | 696 764 | 616 984 |
| **Summa kostfristiga skulder** | | **1 241 527** | **797 309** |
| **Summa skulder** | | **2 091 527** | **1 647 309** |
| **SUMMA EGET KAPITAL OCH SKULDER** | | **26 695 640** | **6 078 799** |

## STÄLLDA SÄKERHETER OCH ANSVARSFÖRBINDELSER

| | *2013-06-30* | *2012-06-30* |
|---|---|---|
| Panter och säkerheter för egna skulder | inga | inga |
| Ansvarsförbindelser | inga | inga |

# Kassaflödesanalys

INDIREKT METOD

| DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN | 2012/2013 | 2011/2012 |
|---|---|---|
| Rörelseresultat före finansiella poster | -6 973 299 | -4 305 366 |
| Avskrivningar | 19 908 | 9 308 |
| Erhållen ränta | 118 102 | 98 883 |
| Erlagd ränta | -32 777 | -34 408 |
| **Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar av rörelsekapitalet** | **-6 868 066** | **-4 231 583** |
| **FÖRÄNDRINGAR I RÖRELSEKAPITALET** | | |
| Ökning/minskning kundfordringar | - | - |
| Ökning/minskning av övriga kortfristiga fordringar | -722 180 | 65 975 |
| Ökning/minskning av leverantörsskulder | 306 025 | -799 414 |
| Ökning/minskning av övriga kortfristiga skulder | 138 193 | 119 954 |
| Förändring i rörelsekapitalet | -277 962 | -613 485 |
| **Kassaflöde från den löpande verksamheten** | **-7 146 028** | **-4 845 068** |
| **INVESTERINGSVERKSAMHETEN** | | |
| Förvärv av immateriella tillgångar | - | - |
| Förvärv av materiella tillgångar | -57 886 | -57 579 |
| Placering i övriga finansiella anläggningstillgångar | - | - |
| **Kassaflöde från investeringsverksamheten** | **-57 886** | **-57 579** |
| **FINANSIERINGSVERKSAMHETEN** | | |
| Nyemission | 27 060 597 | 6 336 000 |
| Upptagna lån | - | - |
| **Kassaflöde från finansieringsverksamheten** | **27 060 597** | **6 336 000** |
| Årets kassaflöde | 19 856 683 | 1 433 353 |
| Likvida medel vid årets början | 5 750 558 | 4 317 205 |
| **LIKVIDA MEDEL VID PERIODENS SLUT** | **25 607 241** | **5 750 558** |

# *Redovisningsprinciper & bokslutskommentarer*

*Belopp i kr om inget annat anges*

## ALLMÄNNA REDOVISNINGSPRINCIPER

Årsredovisningen har upprättats i enlighet med årsredovisningslagen och Bokföringsnämndens allmänna råd. Redovisningsprinciperna är oförändrade mot föregående år om inget annat anges (se nedan under kostnader för forskning och utveckling).

## REDOVISNING AV INTÄKTER

Intäktsredovisning sker i enlighet med BFNAR 2003:3 Intäkter.

## VÄRDERINGSPRINCIPER M.M.

Tillgångar, avsättningar och skulder har värderats till anskaffningsvärden om inget annat anges nedan.

## KOSTNADER FÖR FORSKNING OCH UTVECKLING

Bolaget har ändrat redovisningsprincipen för när utvecklingsutgifter aktiveras. Från och med detta räkenskapsår aktiveras utvecklingsutgifter tidigast när ett läkemedelsutvecklingsprojekt befinner sig i FAS III. Fortsättningsvis kostnadsförs nämnda utgifter i resultaträkningen till dess att de nya kriterierna för aktivering är för handen.

Bytet av redovisningsprincip innebär att tidigare aktiverade utvecklingsutgifter har tagits bort från balansräkningen och att det egna kapitalet därmed minskat med motsvarande belopp. Därför har det ingående kapitalet för jämförelseåret minskat med 1 583 401 kr motsvarande tidigare aktiverade utvecklingsutgifter. Jämförelseårets balans- och resultaträkning har räknas om i enlighet med den nya principen vilket gett som effekt att aktiverade utvecklingsutgifter i balansräkningen minskat med 1 611 566 kr och att posten övriga externa kostnader i resultaträkningen ökat med motsvarande belopp. De statliga stöd (intäkter) som bolaget erhåller för forskning redovisas i resultaträkningen på samma rad som kostnaderna.

Effekten av principbytet på det ingående kapitalet för jämförelseåret framgår av förändring i eget kapital i not 6.

## FORDRINGAR

Fordringar är redovisade till anskaffningsvärde minskat med eventuell nedskrivning.

## MATERIELLA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

Materiella anläggningstillgångar värderas till anskaffningsvärde med avdrag för ackumulerade avskrivningar och eventuella nedskrivningar.

Avskrivningar enligt plan baseras på ursprungliga anskaffningsvärden minskat med beräknat restvärde. Avskrivning sker linjärt över tillgångens beräknade livslängd.

| *Anläggningstillgångar* | *% per år* |
|---|---|
| Materiella anläggningstillgångar: | |
| -Inventarier | 20 |

## KASSAFLÖDESANALYS

Kassaflödesanalysen upprättas enligt indirekt metod. Det redovisade kassaflödet omfattar endast transaktioner som medför in- eller utbetalningar.

# Noter

## NOT 1 ARVODE TILL REVISOR

| | *2012-07-01 - 2013-06-30* | *2011-07-01 - 2012-06-30* |
|---|---|---|
| Revisionsuppdraget | 66 550 | 25 000 |
| Revisionsverksamhet utöver revisionsuppdraget | 191 800 | - |
| **Summa** | **258 350** | **25 000** |

## NOT 2 ANSTÄLLDA OCH PERSONALKOSTNADER

| MEDELANTALET ANSTÄLLDA | *2012-07-01 - 2013-06-30* | *2011-07-01 - 2012-06-30* |
|---|---|---|
| Män | 3 | 1 |
| Kvinnor | 1 | 1 |
| **Totalt** | **4** | **2** |

| LÖNER, ANDRA ERSÄTTNINGAR & SOCIALA KOSTNADER | *2012-07-01 - 2013-06-30* | *2011-07-01 - 2012-06-30* |
|---|---|---|
| Styrelse och VD | 1 271 161 | 791 226 |
| Övriga anställda | 944 052 | 351 447 |
| **Summa** | **2 215 213** | **1 142 673** |
| Sociala kostnader | 745 439 | 428 209 |
| (varav pensionskostnader 23 975 kr, föregående år 45 255 kr) | | |
| **Totalt** | **2 960 652** | **1 570 882** |

Till verkställande direktören har under året totalt utgått lön och ersättningar med 871 161 kr (542 056 kr). Till VD utgår utöver fast månadslön rörlig ersättning om uppställda resultatmål uppnås. Under verksamhetsåret utgick totalt 100 000 kr i rörlig ersättning till VD. För VD gäller en uppsägningstid på 3 månader.

Inga avtal har träffats om avgångsvederlag för anställda.

### STYRELSEN

Enligt stämmobeslut i december 2012 utgår till styrelsen ett samlat årsarvode om 400 000 kr varav 100 000 kr till ordföranden. Ersättningarna till styrelseledamöterna Agneta Edberg och Per-Olof Gunnesson har utbetalts till deras respektive bolag. Under verksamhetsåret har till styrelseledamoten Bengt Furberg utgått ett konsultarvode med 12 000 kr för rådgivning inom det kliniska prövningsområdet och till Per-Olof Gunnesson har utgått ett konsultarvode med 39 200 kr för arbete som bolagets CFO. Prissättningen för dessa bådas insatser har skett på kommersiella villkor.

## NOT 3 AVSKRIVNINGAR AV MATERIELLA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

| | 2012-07-01 - 2013-06-30 | 2011-07-01 - 2012-06-30 |
|---|---|---|
| Inventarier | 19 908 | 9 308 |
| **Summa** | **19 908** | **9 308** |

## NOT 4 INVENTARIER, VERKTYG OCH INSTALLATIONER

| | 2012-07-01 - 2013-06-30 | 2011-07-01 - 2012-06-30 |
|---|---|---|
| Ackumulerade anskaffningsvärden: | | |
| - Vid årets början | 70 654 | 13 075 |
| - Nyanskaffningar | 57 886 | 57 579 |
| | **128 540** | **70 654** |
| Ackumulerade avskrivningar enligt plan:: | | |
| - Vid årets början | -13 448 | -4 140 |
| - Årets avskrivning enligt plan enligt anskaffningsvärden | -19 908 | -9 308 |
| | -33 356 | -13 448 |
| **Redovisat värde vid årets slut** | **95 184** | **57 206** |

## NOT 5 FÖRUTBETALDA KOSTNADER OCH UPPLUPNA INTÄKTER

| | 2012-07-01 - 2013-06-30 | 2011-07-01 - 2012-06-30 |
|---|---|---|
| Ränteintäkter bank | 80 956 | 68 386 |
| Övriga förutbetalda kostnader | 51 240 | 46 889 |
| **Summa** | **132 376** | **115 275** |

## NOT 6 EGET KAPITAL

| | *Aktiekapital* | *Reservfond* | *Överkursfond* | *Balanserat resultat* | *Årets resultat* | *Totalt* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ingående eget kapital 2011-07-01** | 165 725 | 85 875 | 9 896 551 | -3 558 066 | -2 670 303 | 3 919 782 |
| Effekt byte av redovisnings-princip | | | | -1 583 401 | | -1 583 401 |
| **Ingående eget kapital justerat i enl. med ny redovisningsprincip** | **165 725** | **85 875** | **9 896 551** | **-5 141 467** | **-2 670 303** | **2 336 381** |
| Nyemission | 15 000 | | 6 321 000 | | | 6 336 000 |
| Överföring av föregående års resultat | | | | -2 670 303 | 2 670 303 | 0 |
| Årets resultat | | | | | -4 240 891 | -4 240 891 |
| **Utgående eget kapital justerat i enl med ny redovisningprincip** | **180 725** | **85 875** | **16 217 551** | **-7 811 770** | **-4 240 891** | **4 431 490** |

| | *Aktiekapital* | *Reservfond* | *Överkursfond* | *Balanserat resultat* | *Årets resultat* | *Totalt* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ingående eget kapital 2012-07-01** | 180 725 | 85 875 | 16 217 551 | -7 811 770 | -4 240 891 | 4 431 490 |
| Fondemission | 319 275 | -85 875 | -233 400 | | | 0 |
| Nyemission* | 188 750 | | 26 871 847 | | | 27 060 597 |
| Överföring av föregående års resultat | | | | -4 240 891 | 4 240 891 | 0 |
| Periodens resultat | | | | | -6 887 974 | -6 887 974 |
| EGET KAPITAL 2013-06-30 | 688 750 | 0 | 42 855 998 | -12 052 661 | -6 887 974 | 24 604 113 |

Under 2012/2013 uppgick utgifter direkt hänförliga till nyemission till 3 391 403 kr. Dessa redovisas i eget kapital som ett avdrag efter emissionslikviden. Den 30 juni 2013 uppgick antalet aktier i bolaget till 13 775 000 st.

## NOT 7 ÖVRIGA SKULDER TILL KREDITINSTITUT

Bolaget har erhållit finansiering i form av villkorade krediter från Västra Götalandsregionen uppgående till 850 000 kr. Återbetalningen avseende dessa lån är villkorade att återbetalas med 5 (fem) procent av framtida potentiella intäkter.

Återbetalningen är baserad på 5 (fem) procent av årets upparbetade intäkter, enl villkor ovan, med tillägg av ränta motsvarande den av Riksbanken för kalenderhalvåret i fråga fastställda referensräntan med tillägg av 2 (två) procentenheter.

## NOT 8 UPPLUPNA KOSTNADER OCH FÖRUTBETALDA INTÄKTER

| | *2012-07-01 - 2013-06-30* | *2011-07-01 - 2012-06-30* |
|---|---|---|
| Upplupna semesterlöner | 86 821 | 65 786 |
| Upplupna forsknings- och utvecklingskostnader | 210 617 | 481 360 |
| Övriga upplupna kostnader | 399 326 | 69 838 |
| **Summa** | **696 764** | **616 984** |

## NOT 9 INCITAMENTSPROGRAM

Vid Bolagets årsstämma 2012-12-19 beslutades att emittera högst 1 350 000 teckningsoptioner att fördelas till VD, styrelseledamöter och vetenskapligt råd. Vid fullt utnyttjande av teckningsoptionerna ökar aktiekapitalet med högst 33 750 kr motsvarande en utspädning på knappt 5%. 1 200 000 av teckningsoptionerna har sålts vidare till VD, styrelse och medlemmar i det vetenskapliga rådet på marknadsmässiga villkor. Likviden för dessa, totalt 252 000 kr, har bokförts mot överkursfonden. Två optioner kan teckna en aktie.

| *Tilldelningsdatum* | *Slutförfallodag* | *Antal deltagare vid tilldelning* | *Lösenpris SEK* | *Utestående optioner 1juli* | *Emitterade* | *Inlösta* | *Förfallna* | *Utestående optioner 30 juni* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3/1-2013 | 31/3-2016 | 9 | 24 | inga | 0 | 0 | 0 | 1 200 000 |

# *Underskrifter*

GÖTEBORG, 2013-10-30

Agneta Edberg
ORDFÖRANDE

Bengt Furberg
LEDAMOT

Martin Lindström
LEDAMOT

Per-Olof Gunnesson
LEDAMOT

Alex Karlsson-Parra
LEDAMOT

Bengt Andersson
LEDAMOT

Jamal El-Mosleh
VD

## REVISORPÅTECKNING

Vår revisionsberättelse har lämnats den 31 oktober 2013.
Öhrlings PricewaterhouseCoopers AB.

Gunnar Källhed
AUKTORISERAD REVISOR

Bengt Kron
AUKTORISERAD REVISOR

# Revisionsberättelse

Till årsstämman i Immunicum AB (publ), org.nr 556629-1786

## RAPPORT OM ÅRSREDOVISNINGEN

Vi har utfört en revision av årsredovisningen för Immunicum AB (publ) för räkenskapsåret 2012-07-01 - 2013-06-30. Bolagets årsredovisning ingår i den tryckta versionen av detta dokument på sidorna 34-45.

### STYRELSENS OCH VERKSTÄLLANDE DIREKTÖRENS ANSVAR FÖR ÅRSREDOVISNINGEN

Det är styrelsen och verkställande direktören som har ansvaret för att upprätta en årsredovisning som ger en rättvisande bild enligt årsredovisningslagen och för den interna kontroll som styrelsen och verkställande direktören bedömer är nödvändig för att upprätta en årsredovisning som inte innehåller väsentliga felaktigheter, vare sig dessa beror på oegentligheter eller på fel.

### REVISORNS ANSVAR

Vårt ansvar är att uttala oss om årsredovisningen på grundval av vår revision. Vi har utfört revisionen enligt International Standards on Auditing och god revisionssed i Sverige. Dessa standarder kräver att vi följer yrkesetiska krav samt planerar och utför revisionen för att uppnå rimlig säkerhet att årsredovisningen inte innehåller väsentliga felaktigheter.

En revision innefattar att genom olika åtgärder inhämta revisionsbevis om belopp och annan information i årsredovisningen. Revisorn väljer vilka åtgärder som ska utföras, bland annat genom att bedöma riskerna för väsentliga felaktigheter i årsredovisningen, vare sig dessa beror på oegentligheter eller på fel. Vid denna riskbedömning beaktar revisorn de delar av den interna kontrollen som är relevanta för hur bolaget upprättar årsredovisningen för att ge en rättvisande bild i syfte att utforma granskningsåtgärder som är ändamålsenliga med hänsyn till omständigheterna, men inte i syfte att göra ett uttalande om effektiviteten i bolagets interna kontroll. En revision innefattar också en utvärdering av ändamålsenligheten i de redovisningsprinciper som har använts och av rimligheten i styrelsens och verkställande direktörens uppskattningar i redovisningen, liksom en utvärdering av den övergripande presentationen i årsredovisningen.

Vi anser att de revisionsbevis vi har inhämtat är tillräckliga och ändamålsenliga som grund för våra uttalanden.

### UTTALANDEN

Enligt vår uppfattning har årsredovisningen upprättats i enlighet med årsredovisningslagen och ger en i alla väsentliga avseenden rättvisande bild av Immunicum AB (publ)s finansiella ställning per den 30 juni 2013 och av dess finansiella resultat och kassaflöden för året enligt årsredovisningslagen. Förvaltningsberättelsen är förenlig med årsredovisningens övriga delar.

Vi tillstyrker därför att årsstämman fastställer resultaträkningen och balansräkningen.

## RAPPORT OM ANDRA KRAV ENLIGT LAGAR OCH ANDRA FÖRFATTNINGAR

Utöver vår revision av årsredovisningen har vi även utfört en revision av förslaget till dispositioner beträffande bolagets vinst eller förlust samt styrelsens och verkställande direktörens förvaltning för Immunicum AB (publ) för räkenskapsåret 2012-07-01 - 2013-06-30.

### STYRELSENS OCH VERKSTÄLLANDE DIREKTÖRENS ANSVAR

Det är styrelsen som har ansvaret för förslaget till dispositioner beträffande bolagets vinst eller förlust, och det är styrelsen och verkställande direktören som har ansvaret för förvaltningen enligt aktiebolagslagen.

### REVISORNS ANSVAR

Vårt ansvar är att med rimlig säkerhet uttala oss om förslaget till dispositioner beträffande bolagets vinst eller förlust och om förvaltningen på grundval av vår revision. Vi har utfört revisionen enligt god revisionssed i Sverige.

Som underlag för vårt uttalande om styrelsens förslag till dispositioner beträffande bolagets vinst eller förlust har vi granskat om förslaget är förenligt med aktiebolagslagen.

Som underlag för vårt uttalande om ansvarsfrihet har vi utöver vår revision av årsredovisningen granskat väsentliga beslut, åtgärder och förhållanden i bolaget för att kunna bedöma om någon styrelseledamot eller verkställande direktören är ersättningsskyldig mot bolaget. Vi har även granskat om någon styrelseledamot eller verkställande direktören på annat sätt har handlat i strid med aktiebolagslagen, årsredovisningslagen eller bolagsordningen.

Vi anser att de revisionsbevis vi har inhämtat är tillräckliga och ändamålsenliga som grund för våra uttalanden.

### UTTALANDEN

Vi tillstyrker att årsstämman disponerar vinsten enligt förslaget i förvaltningsberättelsen och beviljar styrelsens ledamöter och verkställande direktören ansvarsfrihet för räkenskapsåret.

Göteborg den 31 oktober 2013
Öhrlings PricewaterhouseCoopers AB

GUNNAR KÄLLHED
AUKTORISERAD REVISOR

BENGT KRON
AUKTORISERAD REVISOR

# Bolagsordning

## § 1 FIRMA
Bolagets firma är IMMUNICUM AB (publ). Bolaget är publikt (publ).

## § 2 STYRELSENS SÄTE
Styrelsen skall ha sitt säte i Göteborgs kommun, Västra Götalands län.

## § 3 VERKSAMHET
Bolaget skall bedriva forskning, utveckling, marknadsföring och försäljning av läkemedel samt idka därmed förenlig verksamhet.

## § 4 AKTIEKAPITAL
Aktiekapitalet skall utgöra lägst 500 000 kr och högst 2 000 000 kr.

## § 5 ANTAL AKTIER
Antalet aktier skall vara lägst 10 000 000 st och högst 40 000 000 st.

## § 6 STYRELSE
Styrelsen skall bestå av lägst tre och högst åtta ledamöter, med noll till tre suppleanter. Styrelsen väljs årligen på ordinarie bolagsstämma för tiden intill slutet av nästa ordinarie bolagsstämma.

## § 7 REVISORER
För granskning av bolagets årsredovisning jämte räkenskaperna samt styrelsen och verkställande direktörens förvaltning utses årligen på ordinarie bolagsstämma för tiden intill slutet av nästa ordinarie bolagsstämma en revisor.

## § 8 KALLELSE
Kallelse till bolagsstämma skall ske genom annonsering i Post och Inrikes Tidningar och genom att kallelsen hålls tillgänglig på bolagets webbplats. Samtidigt som kallelse sker ska bolaget genom annonsering i Dagens Industri upplysa om att kallelse har skett. Kallelse till årsstämma samt kallelse till extra bolagsstämma där fråga om ändring av bolagsordningen kommer att behandlas skall utfärdas tidigast sex veckor och senast fyra veckor före stämman. Kallelse till annan extra bolagsstämma skall utfärdas tidigast sex veckor och senast tre veckor före stämman.

## § 9 ANMÄLAN TILL STÄMMA
Rätt att delta i stämman har sådana aktieägare som upptagits i aktieboken på sätt som föreskrivs i 7 kap 28§ 3 stycket aktiebolagslagen och som anmält sig hos bolaget senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Denna dag får inte vara söndag, annan allmän helgdag, lördag, midsommarafton, julafton eller nyårsafton och inte infalla tidigare än femte vardagen före stämman.

## § 10 ÄRENDE PÅ ÅRSSTÄMMA
På ordinarie bolagsstämma skall följande ärenden förekomma till behandling:

1. Val av ordförande vid stämman.
2. Upprättande och godkännande av röstlängd.
3. Framläggande och godkännande av dagordning.
4. Val av en eller två justeringsmän.
5. Prövning av om stämman blivit behörigen sammankallad.
6. Framläggande av årsredovisningen och revisionsberättelsen samt, i förekommande fall, koncernredovisning och koncernrevisionsberättelse.
7. Beslut
   a) om fastställelse av resultat- och balansräkningen samt, i förekommande fall, koncernresultaträkning och koncernbalansräkning.
   b) om dispositionen beträffande bolagets vinst eller förlust enligt den fastställda balansräkningen.
   c) om ansvarsfrihet gentemot bolaget för styrelseledamöterna och verkställande direktören.
8. Fastställande av styrelse- och revisorsarvoden.
9. Val av styrelse och revisorer samt eventuella revisorssuppleanter.
10. Annat ärende som ankommer på stämman enligt aktiebolagslagen eller bolagsordningen.

## § 11 RÄKENSKAPSÅR
Bolagets räkenskapsår skall vara 1/7 - 30/6.

## § 12 AVSTÄMNINGSFÖRBEHÅLL
Bolagets aktier skall vara registrerade i ett avstämningsregister enligt lagen (1998:1479) om kontoföring av finansiella instrument.




KONTAKT
031-772 81 50
info@immunicum.com
www.immunicum.com

KONTOR
Stena Center 1
Holtermansgatan 1
412 92 Göteborg