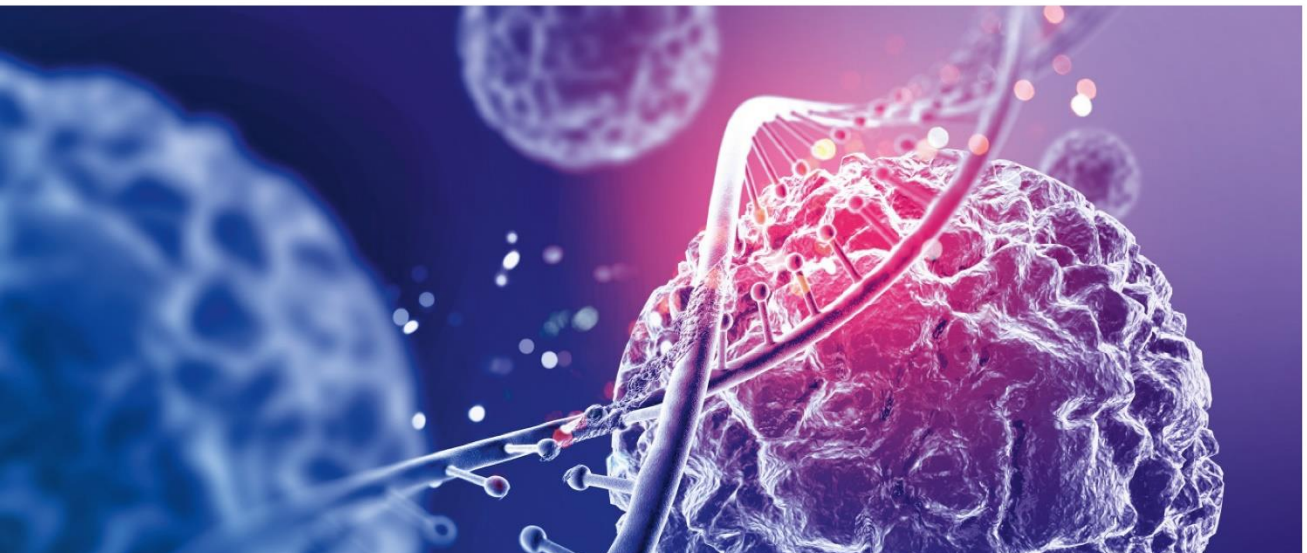
pure biologics®

JEDNOSTKOWY RAPORT KWARTALNY

ZA OKRES 01.07.2022-30.09.2022

Wrocław, 15 listopada 2022 roku



Spis treści

Spis treści 1
I. PODSTAWOWE INFORMACJE O EMITENCIE 3
1. Skład Zarządu 3
2. Skład Rady Nadzorczej 3
3. Zwięzły opis działalności spółki 3
II. OPIS ISTOTNYCH DOKONAŃ LUB NIEPOWODZEŃ EMITENTA W OKRESIE SPRAWOZDAWCZYM WRAZ Z OPISEM NAJWAŻNIEJSZYCH CZYNNIKÓW I ZDARZEŃ, W SZCZEGÓLNOŚCI O NIETYPOWYM CHARAKTERZE, MAJĄCYCH WPŁYW NA OSIĄGNIĘTE WYNIKI 10
1. Realizacja projektów własnych B+R 10
Projekty rozwoju leków immunoonkologicznych opartych na przeciwciałach 12
Projekt rozwoju leku PB001 (MultiBody) 12
Projekt rozwoju leku PB003 (PureActivator) 13
Projekt rozwoju leku PB004 (PureBIKE) 15
Projekty terapeutyczne oparte na aptamerach 17
Projekt terapeutyczny PB002 (AptaPheresis) 17
Projekt terapeutyczny PB005 (AptaMG) 19
Projekt rozwoju leku PB006 (AptaMLN) 20
Projekt terapeutyczny PB103 (UreTox) 21
Konsorcjalne projekty naukowo-technologiczne 22
Projekt PB013 (ALTERCAR) 22
Projekt PB014 (DualDrug) 23
2. Wydarzenia operacyjne 24
3. Wydarzenia korporacyjne 28
4. Analiza faktycznego i potencjalnego wpływu pandemii COVID-19 na działalność Spółki 28
5. Analiza faktycznego i potencjalnego wpływu konfliktu na Ukrainie na działalność Spółki 28
III. WYBRANE DANE FINANSOWE 30
IV. ŚRÓDROCZNE SKRÓCONE SPRAWOZDANIE FINANSOWE 31
V. KOMENTARZ DO WYNIKÓW FINANSOWYCH 31
1. Komentarz do jednostkowego sprawozdania z zysków i strat i innych całkowitych dochodów 31
2. Komentarz do jednostkowego sprawozdania z sytuacji finansowej 34
VI. STANOWISKO ODNOŚNIE DO MOŻLIWOŚCI ZREALIZOWANIA PUBLIKOWANYCH PROGNOZ WYNIKÓW NA DANY ROK W ŚWIETLE WYNIKÓW ZAPREZENTOWANYCH W NINIEJSZYM RAPORCIE KWARTALNYM 35

VII. WSKAZANIE ISTOTNYCH POSTĘPOWAŃ TOCZĄCYCH SIĘ PRZED SĄDEM, ORGANEM WŁAŚCIWYM DLA POSTĘPOWANIA ARBITRAŻOWEGO LUB ORGANEM ADMINISTRACJI PUBLICZNEJ 35

VIII INFORMACJE O ZAWARCIU PRZEZ EMITENTA JEDNEJ LUB WIELU TRANSAKCJI Z PODMIOTAMI POWIĄZANYMI, JEŻELI ZOSTAŁY ZAWARTE NA WARUNKACH NA WARUNKACH INNYCH NIŻ RYNKOWE 35

IX. OPIS ORGANIZACJI GRUPY KAPITAŁOWEJ, ZE WSKAZANIEM JEDNOSTEK PODLEGAJĄCYCH KONSOLIDACJI 35

X. INFORMACJE O UDZIELENIU PRZEZ EMITENTA LUB PRZEZ JEDNOSTKĘ OD NIEGO ZALEŻNĄ PORĘCZEŃ KREDYTU LUB POŻYCZKI LUB UDZIELENIU GWARANCJI 36

XI. STRUKTURA AKCJONARIATU EMITENTA 36

XII. WSKAZANIE CZYNNIKÓW, KTÓRE W OCENIE EMITENTA BĘDĄ MIAŁY WPŁYW NA OSIĄGNIĘTE PRZEZ NIEGO WYNIKI W PERSPEKTYWIE CO NAJMNIEJ KOLEJNEGO KWARTAŁU 37

XIII. ISTOTNE WYDARZENIA, KTÓRE NASTĄPIŁY PO OKRESIE, KTÓREGO DOTYCZY RAPORT 37

XIV. OŚWIADCZENIE ZARZĄDU DOTYCZĄCE INFORMACJI ZAWARTYCH W NINIEJSZYM RAPORCIE .. 37

I. PODSTAWOWE INFORMACJE O EMITENCIE

1. Skład Zarządu

Na dzień 30 września 2022 r. oraz na dzień przekazania niniejszego raportu w skład Zarządu wchodzą:

1. Pan Filip Jeleń – Prezes Zarządu,
2. Pan Romuald Harwas – Wiceprezes Zarządu,
3. Pan Petrus Spee - Wiceprezes Zarządu,

W trakcie trwania okresu objętego niniejszym raportem skład Zarządu nie uległ zmianie.

2. Skład Rady Nadzorczej

Na dzień 30 września 2022 r. oraz na dzień przekazania niniejszego raportu w skład Rady Nadzorczej wchodzą:

1. Pan Andrzej Trznadel - Przewodniczący Rady Nadzorczej,
2. Pan Tadeusz Wesołowski - Zastępca Przewodniczącego Rady Nadzorczej,
3. Pani Julia Bar - Członek Rady Nadzorczej,
4. Pan Andrzej Kierzkowski - Członek Rady Nadzorczej,
5. Pan Mariusz Czekała - Członek Rady Nadzorczej.

W okresie objętym niniejszym raportem skład rady Nadzorczej nie uległ zmianie.

Komitet Audytu

Na dzień 30 września 2022 r. oraz na dzień przekazania niniejszego raportu w skład Komitetu Audytu Rady Nadzorczej wchodzą:

1. Pan Mariusz Czekała – Przewodniczący Komitetu Audytu,
2. Pani Julia Bar – Członek Komitetu Audytu,
3. Pan Andrzej Trznadel – Członek Komitetu Audytu.

Pan Mariusz Czekała jest Członkiem Komitetu Audytu, który spełnia warunki Ustawy o Biegłych Rewidentach dotyczące posiadania wiedzy i umiejętności w zakresie rachunkowości lub badania sprawozdań finansowych, natomiast Pani Julia Bar posiada wiedzę z zakresu branży, w której działa Spółka. Ponadto, członkami niezależnymi w rozumieniu Ustawy o Biegłych Rewidentach są Julia Bar i Mariusz Czekała.

3. Zwięzły opis działalności spółki

Przedmiot działalności Emitenta

Pure Biologics specjalizuje się w pracach badawczo-rozwojowych w obszarze innowacyjnych leków biologicznych, wyrobów medycznych o zastosowaniu terapeutycznym i diagnostycznym. Spółka prowadzi również badania kontraktowe dla firm farmaceutycznych i biotechnologicznych szczególnie

w zakresie selekcji cząsteczek aktywnych (przeciwciał i aptamerów) do zastosowań medycznych (leki i procedury terapeutyczne, diagnostyka).

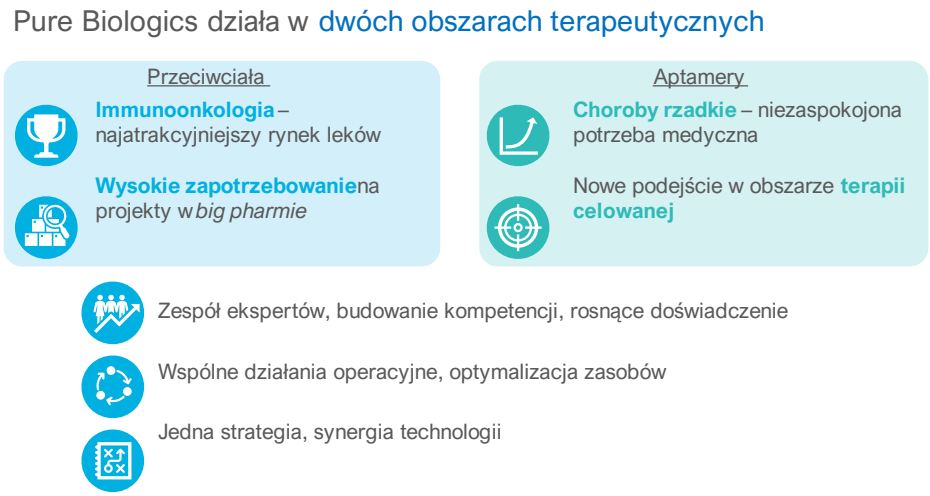
Rys. 1: Obszary działalności Spółki.

Rozwój innowacyjnych leków i terapii

Główną działalnością Spółki jest rozwój nowych leków i terapii pozaustrojowych oraz metod diagnostycznych w oparciu o bogate doświadczenie w dziedzinach takich jak: biologia molekularna, biologia komórki, inżynieria i biochemia białek, kinetyka oddziaływań biochemicznych, farmakologia cząsteczek biologicznych, czy selekcje in vitro z bibliotek kombinatorycznych.

Prace koncentrują się na badaniach molekuł (białek i kwasów nukleinowych, tj. aptamerów) oraz ich zastosowaniu w określonych środowiskach i warunkach. Spółka celuje w projekty rozwijające cząsteczki aktywne będące w kategorii leków i rozwiązań terapeutycznych pierwszymi w swojej klasie (ang. first-in-class). Przekłada się to na minimalizację ryzyka związanego z wcześniejszym uzyskaniem pozytywnych wyników przez firmy konkurencyjne w programach rozwoju leków o identycznym lub mocno zbliżonym mechanizmie działania.

Rys. 2: Obszary działalności Spółki.



Monitorowanie obszarów tematycznych badań prowadzonych przez inne podmioty i uzyskiwane przez nie wyniki Spółka prowadzi samodzielnie w wewnętrznym zespole Business Intelligence, na bazie publicznie dostępnych informacji oraz wiedzy branżowej.

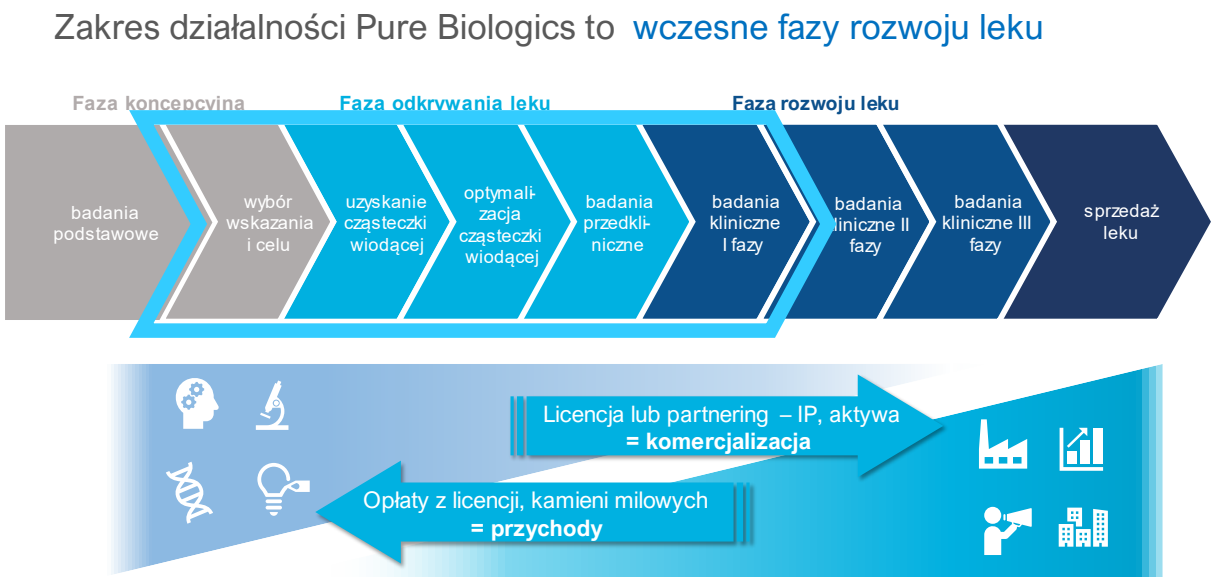
Programy badawczo naukowe

Działalność Pure Biologics skupia się na dwóch obszarach: 1) rozwoju zaawansowanych leków do immunoterapii nowotworów opartych o przeciwciała; 2) wykorzystaniu aptamerów do rozwoju innowacyjnych leków przeciwnowotworowych oraz wyrobów medycznych do selektywnego usuwania patogennych cząsteczek z krwi pacjentów z chorobami o podłożu zapalnym. Wszystkie projekty znajdujące się w portfolio Pure Biologics łączy aspekt modulowania czynności układu immunologicznego celem uzyskania efektu terapeutycznego.

W ramach pierwszego obszaru (projekty PB001, PB003 i PB004) rozwijane są przeciwciała nowej generacji - przeciwciała bispecyficzne, cząsteczki bifunkcjonalne oraz cząsteczki wiążące cele molekularne o nowatorskich formatach poprawiających ich właściwości farmakokinetyczne. Cząsteczki te mają oddziaływać z komórkami układu immunologicznego w mikrośrodowisku guza celem ich aktywacji do zabijania komórek nowotworowych, bądź celem zniesienia blokady immunologicznej wywołanej oddziaływaniem nowotworu. Do odkrywania sekwencji wiążących cele molekularne, wykorzystywanych w projektowaniu przeciwciał nowej generacji, Pure Biologics stosuje autorską platformę technologiczną PureSelect2, a także własną bibliotekę sekwencji (fragmentów przeciwciał ScFv) PureLibra, obok bibliotek licencjonowanych od firmy Twist Biopharma.

Drugi obszar działalności (projekty PB002, PB005, PB006 oraz PB103) wykorzystuje aptamery do tworzenia innowacyjnych rozwiązań terapeutycznych - koniugatów aptamer-lek dla onkologii oraz adsorberów selektywnie usuwających patogenne cząsteczki z krwi pacjentów do zastosowań w neurologii oraz nefrologii. Pure Biologics dysponuje autorską, opatentowaną platformą technologiczną PureApta do selekcji aptamerów i jest jedną z nielicznych firm w skali świata rozwijających aptamery do celów terapeutycznych. W związku z tym, iż aptamery są relatywnie młodą klasą leków, Spółka prowadzi także wewnętrzne projekty technologiczne, w tym badania nad poprawą stabilności aptamerów oraz badana bezpieczeństwa stosowania modyfikowanych nukleotydów.

Rys. 3: Fazy odkrywania leku i obszar aktywności Pure Biologics S.A.



Innowacyjne projekty B+R wspierane przez dotacje

Pure Biologics aktywnie korzysta z funduszy publicznych wspierających działania B+R w firmach i wielokrotnie z sukcesem aplikowała o dofinansowanie swoich projektów zarówno w NCBR jak i Komisji Europejskiej. Tylko w okresie 2018 r.-2019 r. Spółka pozyskała blisko 106 mln zł dofinansowania na realizację projektów przewidzianych na latach 2018 -2023.

Projekty naukowo-technologiczne

Celem projektów naukowo-technologicznych realizowanych przez Spółkę jest ciągły rozwój kompetencji w oparciu o autorskie rozwiązania i maksymalizacja obszarów wykorzystania IP i know-how. Realizacja tego celu obejmuje testowanie opracowanych przez Spółkę platform, badanie możliwości ich komercyjnych zastosowań poza wynikającymi z własnych projektów rozwoju leków i terapii oraz wymianę wiedzy i doświadczeń pomiędzy uznanymi zagranicznymi jednostkami i zespołami naukowo–badawczymi w Europie i na świecie. Współpraca prowadzona przy realizacji projektów badawczych buduje międzynarodowe relacje i stanowi referencje dla koncepcji badawczych, wiedzy merytorycznej naukowców Pure Biologics. Po pierwszych komercjalizacjach głównych projektów Spółki, działania te stanowią podstawę do inicjowania i rozwoju w przyszłości kolejnych ultrainnowacyjnych programów.

Badania kontraktowe

Pure Biologics na polskim rynku jest liderem technologii selekcji in vitro przeciwciał i aptamerów i jest także jednym z niewielu podmiotów komercyjnych zajmujących się tym zagadnieniem w Europie. Dzięki prowadzonym projektom badawczo-rozwojowym (platformy technologiczne) ma realną szansę na dalsze umacnianie swojej pozycji rynkowej. Selekcje in vitro to wydajny i optymalny kosztowo sposób uzyskiwania cząsteczek aktywnych (przeciwciał i aptamerów) wiążących wybrany cel molekularny. Jest to zarówno podstawa do rozwoju leków biologicznych i testów diagnostycznych w ramach wewnętrznych projektów, jak i technologia, którą z powodzeniem wykorzystywać można do świadczenia zewnętrznych badań kontraktowych, których wolumen i marżowość zwiększy się wielokrotnie z chwilą usługowego wykorzystania ww. platform.

Obszerna ekspertyza i solidne podstawy naukowe oraz innowacyjność i unikalność oferowanych rozwiązań technologicznych sprawiają, że Pure Biologics jest w stanie realizować na zlecenie firm farmaceutycznych kompletne projekty rozwoju leków od etapu ich odkrywania, aż do wczesnych badań przedklinicznych.

Zasoby kadrowe, zaplecze infrastrukturalne oraz standardy pozwalające na komercjalizację projektów B+R

Spółka dysponuje nowoczesnym i dobrze wyposażonym zapleczem laboratoryjno-biurowym w którym zatrudnia 81 pracowników naukowych, a 40,5% ze stopniem doktora (łącznie 86 specjalistów obsługujących bezpośrednio segment naukowo badawczy).

Spółka zatrudnia pracowników na podstawie umów o pracę, a także zleca wykonywanie czynności na podstawie umów cywilnoprawnych. Na dzień 30 września 2022 r. Spółka zatrudniała 101 osób (96,275 etatu).

W trzecim kwartale Spółka kontynuowała zrównoważoną politykę zarządzania zasobami ludzkimi, w ramach której utrzymany jej rozmiar zespołu badawczego, a nacisk kładziony jest na zatrzymanie aktualnej kadry w strukturach spółki (wskaźnik stabilności zatrudnienia wynosi 79,2%, wskaźnik rotacji ogólnej na koniec września 2022 14,85%). 99% kadry ma wykształcenie wyższe lub wyższe ze stopniem naukowym, a blisko 40% stopień doktora. W strukturze zatrudnienia przeważają kobiety (65,3%).

Nie odnotowano znacznej i utrudniającej działalność absencji pracowniczej, w okresie do trzeciego kwartału absencja ogólna wyniosła 1,25%, a wypadkowa nie wystąpiła.

Przewagi konkurencyjne

Koncentracja na lekach first-in-class.

Spółka buduje portfolio projektów rozwoju leków i wyrobów medycznych w oparciu o następujące założenia:

1. Każdy projekt odpowiada na istotną potrzebę medyczną pacjentów oraz lekarzy;
2. Każdy projekt ma wyraźny potencjał rynkowy oraz jest atrakcyjny z punktu widzenia licencjonowania przez strony trzecie na wczesnych etapach rozwoju klinicznego;
3. Proponowane w każdym z projektów rozwiązania terapeutyczne są istotnym ulepszeniem obecnie stosowanych oraz rozwijanych terapii, z potencjałem "pierwszych w swojej klasie" (ang. *first-in-class*).
4. Każdy projekt, oprócz standardowej oceny bezpieczeństwa, kładzie duży nacisk na wykazanie oznak skuteczności terapeutycznej we wczesnych fazach rozwoju klinicznego (fazy 0 i 1).

Budowanie portfolio na idei 'me-better', bazujących na badaniach oryginalnych leków i terapii przeprowadzonych wcześniej z sukcesem, pozwala znacznie zmniejszyć ryzyko związane z niepowodzeniem rozwoju klinicznego, zachowując jednocześnie potencjał "pierwszego w swojej klasie".

Pure Biologics koncentruje się na wykazaniu wczesnych oznak skuteczności terapeutycznej w fazach badań klinicznych 0 i 1 poprzez odpowiedni dobór pacjentów, wykorzystanie biomarkerów itp., co 1) przyczyni się do znacznego wzrostu wyceny projektu w kontekście jego późniejszej komercjalizacji oraz 2) pozwala trafniej ocenić prawdopodobieństwo sukcesu kosztownych faz 2 i 3 rozwoju klinicznego.

Spółka spodziewa się, że obecna strategia przełoży się na wyższą wartość generowanych aktywów w krótszym czasie, szybszą ścieżkę regulacyjną, wyższe prawdopodobieństwo komercjalizacji oraz minimalizację ryzyka w związku z uzyskanymi wcześniej przez konkurencję pozytywnymi wynikami w programach rozwoju leków o zbliżonym mechanizmie działania.

Unikatowe kompetencje w obszarach selekcji przeciwciał i aptamerów oraz produkcji i analityce białek.

Spośród dziesięciu najlepiej sprzedających się leków na świecie, osiem stanowią leki białkowe, w tym przeciwciała. Według wiedzy Zarządu bazującej na dostępnych publicznie informacjach, Emitent jest jedynym podmiotem komercyjnym posiadającym własne technologie selekcji przeciwciał i aptamerów w Polsce oraz jednym z niewielu podmiotów pracujących nad tymi zagadnieniami na świecie. Ze względu na stopień zaawansowania własnych projektów badawczo-rozwojowych, Emitent ma realną możliwość umacniania pozycji rynkowej. Do klientów Emitenta należą m.in. krajowe i międzynarodowe firmy biotechnologiczne, farmaceutyczne oraz instytucje badawcze i uczelnie.

Projekty badawcze na rzecz immunoonkologii, będącej przełomem w walce z nowotworami.

Własne projekty badawcze prowadzone przez Spółkę koncentrują się na poszukiwaniu terapii i leków mających wspomagać układ immunologiczny człowieka. Ten kierunek poszukiwań w leczeniu nowotworów stał się w ostatnich latach najważniejszym w walce z nowotworami. Terapie immunoonkologiczne wprowadzone na rynek rzadko ograniczają się do leczenia jednego typu nowotworu, okazując się skutecznymi w co najmniej kilku rodzajach schorzeń, co znacząco zwiększa zakres ich zastosowania i liczbę potencjalnych pacjentów. Istotną kwestię stanowi również stosowanie tzw. terapii skojarzonych, w których wykorzystuje się połączenie dwóch różnych terapii (obu z obszaru immunoonkologii albo polegających na połączeniu leków immunoonkologicznych z klasycznymi terapiami przeciwnowotworowymi, np. chemo- lub radioterapią), co dodatkowo poszerza spektrum wskazań dla leków tego typu. Biorąc pod uwagę rozwój immunoonkologii w ostatnich latach, potwierdzany systematycznie przez transakcje partneringowe i licencyjne, które pod względem wartości zdominowały rynek farmaceutyczny, można kwalifikować przyszłe pozytywne rezultaty projektów badawczych Spółki wśród aktywów o znaczącym potencjale zysku.

Projekty badawcze na rzecz leczenia chorób rzadkich.

Drugim obszarem medycznym leżącym w polu zainteresowania Spółki są choroby rzadkie, znane również jako choroby sieroce (ang. orphan diseases). Są to schorzenia najczęściej uwarunkowane genetycznie, występujące w populacji w liczbie przypadków poniżej pięć na dziesięć tysięcy osób (poniżej 0,5‰), w większości ujawniające się w wieku dziecięcym. Na świecie istnieje ponad sześć tysięcy opisanych chorób tego typu, a łączną liczbę chorych szacuje się na ponad 6% społeczeństwa w Europie, czyli ponad 30 mln osób. Choroby te różnią się etiologią, objawami i skutkami, jednak łączy je zazwyczaj (i) ciężki przebieg i wysoka śmiertelność, (ii) niska świadomość społeczna, często również wśród personelu medycznego, oraz (iii) znaczący niedobór skutecznych terapii - dotychczas istnieją terapie jedynie na ok. 5% z tych schorzeń. Ze względu na skutki społeczne oraz koszty opieki istnieje znaczące wsparcie społeczne, administracyjne i instytucjonalne dla rozwoju nowych terapii leczenia chorób rzadkich.

Całkowita kontrola nad kluczową odkrywczą fazą rozwoju leku.

Kompetencje Spółki pozwalają realizować projekty rozwoju leków i terapeutycznych wyrobów medycznych od fazy wyboru celu molekularnego do fazy testów in vitro włącznie, całkowicie w oparciu o własne zasoby naukowe i technologiczne. Zapewnia to pełną niezależność w zakresie pozyskiwania (licencjonowania) kandydatów na leki od innych podmiotów badawczo-rozwojowych lub uczelni oraz od usług świadczonych przez firmy zewnętrzne do etapu badań przedklinicznych. To przekłada się na kontrolę i poufność prowadzonych badań na wszystkich etapach, w szczególności w ich początkowym, najbardziej wrażliwym etapie. Zapewnienie środków, w tym z dofinansowania ze strony NCBR, na przeprowadzenie badań w ww. projektach aż do pierwszej fazy badań klinicznych (badania przedkliniczne zlecane są wyspecjalizowanym podmiotom typu CRO) sprawia, że rozwijane projekty będą mogły być komercjalizowane dopiero w momencie, gdy ich wartość będzie wysoka.

Pierwszy polski podmiot koncentrujący się na rozwoju innowacyjnych leków biologicznych.

Emitent, jako pierwszy podmiot w Polsce, rozpoczął inwestycje w rozwój nowych, innowacyjnych, tj. niegenerycznych ani niebiopodobnych, leków biologicznych, czyli leków, w których cząsteczką aktywną jest makromolekuła, np. przeciwciało lub aptamer. Doświadczenie zespołu badawczego zebrane w ostatnich latach w wielu różnych renomowanych grupach badawczych w Europie i na świecie, posiadane know-how biznesowe oraz wypracowany bezpieczny a zarazem atrakcyjny model operacyjny, pozwalają Spółce rozwijać działalność, zaliczaną aktualnie do czołowych trendów światowej farmaceutyki.

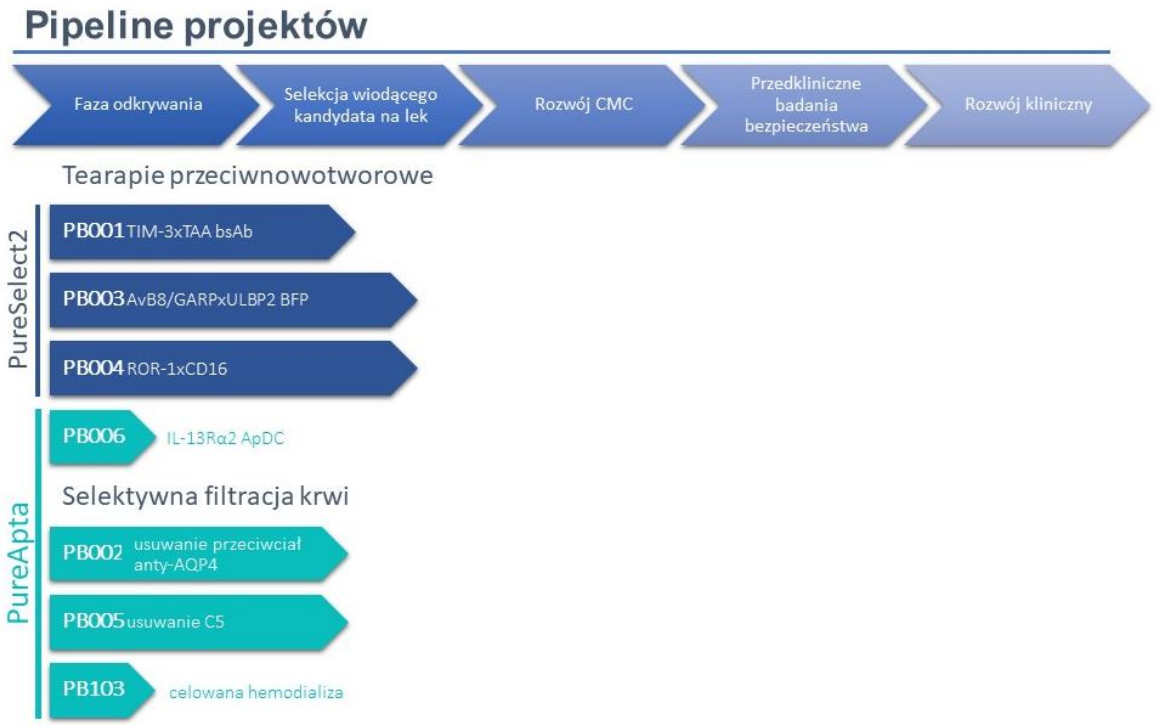
Możliwość generowania dużych liczb nowych cząsteczek wiodących dzięki samodzielnie zaprojektowanym platformom technologicznym.

Opracowane przez Spółkę platformy technologiczne PureSelect2 (dawniej PureSelect) i PureApta pozwalają technikami in vitro (bez immunizacji zwierząt), a tym samym stosunkowo szybko i przy relatywnie niskich kosztach, generować każdorazowo liczne biocząsteczki wiążące cel molekularny – odpowiednio przeciwciała i aptamery. Spośród wygenerowanej szerokiej puli cząsteczek wybierane są te warianty, które posiadają parametry najlepiej odpowiadające stawianemu przed nimi zadaniu i mogą podlegać dalszej optymalizacji. Co istotne, platformy te mogą pracować równolegle nad wieloma celami molekularnymi oraz pozwalają znacząco skrócić czas wczesnej fazy badawczej projektu (tzw. fazy hit generation).

II. OPIS ISTOTNYCH DOKONAŃ LUB NIEPOWODZEŃ EMITENTA W OKRESIE SPRAWOZDAWCZYM WRAZ Z OPISEM NAJWAŻNIEJSZYCH CZYNNIKÓW I ZDARZEŃ, W SZCZEGÓLNOŚCI O NIETYPOWYM CHARAKTERZE, MAJĄCYCH WPŁYW NA OSIĄGNIĘTE WYNIKI

1. Realizacja projektów własnych B+R

Rys. 4: Stan prac nad projektami



Słownik pojęć

- *afereza* – procedura medyczna, podczas której krew pacjenta pompowana jest przez pozaustrojowe urządzenie, w którym – podobnie do dializy – następuje odseparowanie wybranych składników krwi, a „oczyszczona" w ten sposób krew wraca do krwioobiegu pacjenta. Od rodzaju filtru wewnątrz urządzenia zależy jakie substancje zostaną usunięte.
- *aptamery* – krótkie oligonukleotydy, fragmenty zbudowane z tego samego materiału co DNA – posiadające wysokie powinowactwo do wybranego celu molekularnego. Przypominają w bardzo wielu aspektach przeciwciała i mogą być zastosowane jako cząsteczki terapeutyczne i diagnostyczne.
- *biblioteka przeciwciał* – uzyskana za pomocą inżynierii genetycznej i molekularnej pula milionów losowych lub częściowo losowych sekwencji białkowych, z których możliwe jest pozyskanie nowych przeciwciał za pomocą selekcji fagowej.

- *cel molekularny* - makrocząsteczka zlokalizowana na komórkach układu immunologicznego i/lub komórkach nowotworowych, która oddziałuje z lekiem, co wywołuje pożądany efekt terapeutyczny.
- *chromatografia powinowactwa* – metoda oczyszczania cząsteczek biologicznych takich jak białka ze złożonych mieszanin (np. osocza krwi ludzkiej), która wykorzystuje zjawisko występowania specyficznych oddziaływań między określonymi molekułami.
- *epitop* – fragment białka, charakteryzujący się zdolnością do bezpośredniego i specyficznego oddziaływania z przeciwciałem; wiązanie różnych epitopów przez przeciwciała może skutkować różnym efektem biologicznym.
- *immunoligand* - naturalnego pochodzenia makrocząsteczka aktywująca wybrane komórki układu immunologicznego poprzez wiązanie się z nimi w sposób specyficzny.
- *komórki efektorowe* – ogólne pojęcie na te komórki układu immunologicznego, które w efekcie aktywacji niszczą patogeny lub komórki nowotworowe (np. limfocyty, komórki NK).
- *komórki NK* - komórki „naturalni zabójcy" (ang. natural killer) – grupa komórek układu immunologicznego odpowiedzialna za wrodzoną odporność organizmu w tym zwalczanie komórek nowotworowych.
- *komórkowy system ekspresyjny* - system produkcji przeciwciał w hodowlach komórek ssaczych.
- *limfocyty* – komórki układu odpornościowego o różnorakich funkcjach, np. niektóre subpopulacje odpowiedzialne są za niszczenie patogenów lub komórek nowotworowych.
- *nadekspresja w ssaczym systemie ekspresyjnym* – proces wykorzystujący komórki ssacze do produkcji dużych ilości rekombinowanego białka, np. celu molekularnego.
- *nukelazy* – występujące naturalnie enzymy degradujące cząsteczki DNA lub RNA, wykorzystywane są również w inżynierii genetycznej. Ich obecność w płynach ustrojowych może powodować degradację aptamerów.
- *RT-PCR* (ang. real-time polymerase chain reaction) – metoda służąca do jednoczesnego namnażania cząsteczek DNA wraz z pomiarem ilości powstającego produktu w czasie rzeczywistym, wykorzystywana w biologii molekularnej do oceny ilości DNA lub RNA w próbce.
- *selekcja aptamerów, SELEX* - kilkuetapowy cykliczny proces pozyskiwania nowych aktywnych aptamerów, czyli otrzymywania z szerokiej puli krótkich losowych fragmentów DNA lub RNA tych cząsteczek aktywnych, które mogą wiązać wybrany cel molekularny.
- *selekcja fagowa* - wykorzystanie puli modyfikowanych genetycznie wirusów bakteryjnych (fagów) do pozyskania nowej sekwencji białkowej – protoplasty przeciwciała – wiążącej wybrany cel molekularny.
- *specyficzność* - zdolność do wybiórczego rozpoznania i wiązania się z określoną makrocząsteczką (dopasowanie na zasadzie „klucza i zamka").
- *TNBC* - komórki potrójnie negatywnego raka piersi (ang. triple negative breast cancer) charakteryzujące sią brakiem receptorów dla hormonów: estrogenu i progesteronu oraz jednego z receptorów endotelialnych.
- *wektor ekspresyjny* – nośnik genu, wprowadzany sztucznie do komórki, z którego następuje produkcja białka.

Projekty rozwoju leków immunoonkologicznych opartych na przeciwciałach

Rys. 5: Projekty oparte na przeciwciałach

nazwa projektu	obszar terapeutyczny	wskazanie	cząsteczka aktywna
PB001 MultiBody	immunoonkologia	rak jelita grubego i odbytu (CRC)	przeciwciało bispecyficzne
PB003 PureActivator	immunoonkologia	niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC)	cząsteczka bifunkcjonalna (przeciwciało-immunoligand)
PB004 PureBIKE	immunoonkologia	potrójnie negatywny rak piersi (TNBC)	przeciwciało bispecyficzne

Projekt rozwoju leku PB001 (MultiBody)

Cel projektu

Projekt PB001 (MultiBody) ma na celu opracowanie przeciwciała terapeutycznego o podwójnej aktywności do leczenia nowotworów. PB001 będzie pierwszym w swojej klasie bispecyficznym przeciwciałem, które jednocześnie wiąże białko TIM-3 na komórkach układu immunologicznego i dotąd nieujawniony antygen na powierzchni komórek nowotworowych (tumor-associated antigen, TAA) - bsAb TIM-3xTAA. Wyczerpanie cytotoksycznych komórek odpornościowych jest główną przeszkodą w nadzorze immunologicznym nad nowotworami. TIM-3 na powierzchni cytotoksycznych limfocytów T (cytotoxic T lymphocyte, CTL) i komórek NK (natural killer, NK), odgrywa kluczową rolę w zjawisku wyczerpania. Celując w TIM-3, PB001 ma za zadanie „zwolnienie hamulców" w komórkach CTL i NK u pacjentów onkologicznych, w celu skuteczniejszej eliminacji komórek nowotworowych. Jednocześnie, PB001 będzie bezpośrednio atakował komórki nowotworowe, eksponując je dla układu odpornościowego oraz tworząc punkty zakotwiczenia dla komórek cytotoksycznych. PB001 znajdzie zastosowanie w leczeniu raka okrężnicy, który należy do nowotworów określanych jako 'niezaspokojona potrzeba medyczna', a równocześnie jest to rynkowo aktywny obszar terapeutyczny, w obrębie którego obserwuje się wiele transakcji partneringowych i licencyjnych.

Finansowanie

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) w ramach programu Inteligentny Rozwój 2014-2020. Zgodnie z treścią umowy o dofinansowanie całkowity koszt realizacji projektu wynosi 32 037 tys. zł, a przyznana wysokość dofinansowania wynosi 23 998 tys. zł. Wkład własny projektu w wysokości 8 002 tys. zł Spółka pokrywa z kapitałów własnych.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

W trzecim kwartale 2022 roku w projekcie PB001 koncentrowano się na dalszej walidacji mechanizmu działania cząsteczki bispecyficznej TIM3xTAA. Kontynuowano rozwój narzędzi mających na celu ocenę

aktywności biologicznej przeciwciał bispecyficznych TIM3xTAA przy użyciu cząsteczek modelowych. Opracowano testy aktywacji komórek immunologicznych, w których badano wpływ białka bispecyficznego na aktywację limfocytów T oraz komórek NK poprzez badanie wydzielania cytokiny IFNɣ. Wyniki uzyskane dla komórek T wykazały niewystarczającą aktywację komórek immunologicznych względem założeń eksperymentalnych. Ze względu na niejednoznaczność uzyskanych wyników przy użyciu pierwotnych komórek T, dalsze próby optymalizacji testów funkcjonalnych zostaną przeprowadzone na komórkach NK, które także wykazują powierzchniową ekspresję antygenu TIM3.

Niejednoznaczne wyniki, które uzyskano w testach funkcjonalnych zdecydowały o konieczności opracowania dodatkowych cząsteczek kontrolnych, które posłużą walidacji testów komórkowych, jak i ocenie aktywności rozwijanego przeciwciała bispecyficznego. Rozpoczęto proces produkcji zaprojektowanych cząsteczek; zgodnie z harmonogramem nowe cząsteczki kontrolne powinny zostać włączone do badań w czwartym kwartale bieżącego roku.

Ponadto, w okresie sprawozdawczym kontynuowano prace nad pozyskaniem unikalnych sekwencji wiążących białko TIM3. 47 sekwencji uzyskanych przy pomocy bibliotek Twist Biopharma oraz własnej biblioteki fragmentów scFv zlecono do produkcji w formacie IgG1 z wyciszonym końcem Fc. Na początku czwartego kwartału wyprodukowane cząsteczki zostaną poddane walidacji, która obejmie testy biofizyczne (BLI), testy wiązania celu na powierzchni komórek (cytometria przepływowa) oraz analizy aktywności biologicznej w testach funkcjonalnych, takich jak test reporterowy hamowania wiązania fosfatydyloseryny do receptora TIM3 oraz testy funkcjonalne oparte na komórkach PBMC (peripheral blood mononuclear cell). Testy te mają na celu ocenę przydatności cząsteczek do terapii ludzi oraz wykonalności badań przedklinicznych na zwierzętach.

Pure Biologics do tej pory nie uzyskało działających cząsteczek dla drugiego celu molekularnego prezentowanego na komórkach nowotworowych (tumor-associated antigen, TAA) co jest spowodowane niepowodzeniami selekcyjnymi oraz ostatnimi negatywnymi wynikami dla cząsteczki opartej o sekwencję wiążącą pochodzenia bakteryjnego. Z tego względu Pure Biologics obecnie rozwija zestaw nowych cząsteczek kontrolnych które pozwolą na ewentualną modyfikację celów molekularnych w PB001. Dodatkowo, obecny poziom wiedzy na temat biologii drugiego celu molekularnego, który uległ znaczącemu rozwinięciu w porównaniem z okresem rozpoczęcia projektu, dodatkowo potwierdza zasadność nowego kierunku rozwoju cząsteczki PB001.

Projekt rozwoju leku PB003 (PureActivator)

Cel projektu

W ramach projektu PB003 (PureActivator) opracowywana jest terapia przeciwnowotworowa o podwójnym działaniu, która 1) eliminuje liczbę immunosupresyjnych regulatorowych limfocytów T (Treg) w mikrośrodowisku guza oraz 2) rekrutuje cytotoksyczne komórki odpornościowe do bezpośredniego zabijania komórek nowotworowych. Nagromadzenie regulatorowych komórek T (Treg) w mikrośrodowisku guza wiąże się z niekorzystnymi rokowaniami w różnych typach nowotworów litych. Integryna αVβ8 oraz kompleks GARP ulegają silnej ekspresji na różnych komórkach nowotworowych, a także na regulatorowych limfocytach T, wpływając na wzrost immunosupresji w środowisku nowotworów. Przeciwciała terapeutyczne zazwyczaj wykorzystują receptor CD16 na powierzchni komórek NK, aby aktywować je do zabijania nowotworu. Jednak

komórki NK CD16-dodatnie występują rzadko w środowisku guzów litych, co wpływa na niską skuteczność cząsteczek skierowanych wobec receptora CD16. Projekt PB003 ma na celu opracowanie bifunkcjonalnej cząsteczki terapeutycznej (BFP, bifunctional protein) specyficznie rozpoznającej αVβ8 lub GARP. Dodatkowo, cząsteczka będzie połączona z ULBP2, naturalnym ligandem receptora NKG2D aktywującego komórki NK, który jest prezentowany na większości komórek cytotoksycznych NK i T obecnych w środowisku guzów nowotworowych. Opracowywana w ramach projektu PB003 cząsteczka może być przełomem w terapii guzów litych i może być stosowana w większości wskazań nowotworowych. Pure Biologics planuje przeprowadzić kandydata na lek przez pierwsze fazy badań klinicznych, po czym skomercjalizować projekt poprzez jego wylicencjonowanie.

Finansowanie

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) w ramach programu Inteligentny Rozwój 2014-2020. Zgodnie z treścią umowy o dofinansowanie całkowity koszt realizacji projektu wynosi 39 905 tys. zł, a przyznana wysokość dofinansowania wynosi 30 969 tys. zł. Wkład własny projektu w wysokości 8 969 tys. zł. Spółka zamierza pokryć z kapitałów własnych.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

W trzecim kwartale 2022 roku w projekcie PB003 kontynuowano walidację modelowych cząsteczek bifunkcjonalnych, opartych o sekwencje wiążące cele molekularne znane z literatury. Zainicjowano badanie mające na celu osiągnięcie przedklinicznego *proof-of-concept in vivo* z wykorzystaniem cząsteczek modelowych. Ponadto, w okresie sprawozdawczym trwały prace nad rozwojem przeciwciał bifunkcjonalnych zawierających unikalne sekwencje wiążące.

Wyprodukowane w poprzednim okresie sprawozdawczym i zwalidowane w testach *in vitro,* modelowe cząsteczki anty-αVβ8 zostały przekazane do The Jackson Laboratory (USA) celem przeprowadzenia badań *in vivo*. W badaniu z wykorzystaniem genetycznie modyfikowanych myszy z ludzkim receptorem FcRn (*neonatal Fc receptor*) Pure Biologics spodziewa się otrzymać dane farmakokinetyczne, w tym okres półtrwania cząsteczki we krwi. Wstępne wyniki badania będą znane do końca października, a ostateczne w listopadzie 2022.

Wyprodukowano również modelowe cząsteczki skierowane przeciwko drugiemu celowi molekularnemu, kompleksowi GARP-TGFβ1. Otrzymano dwa warianty modelowych przeciwciał monoklonalnych anty-GARP-TGFβ1, a także dwa warianty cząsteczek bifunkcjonalnych anty-GARP-TGFβ1, różniące się zdolnością indukowania cytotoksyczności komórek immunologicznych (*antibody-dependent cellular cytotoxicity,* ADCC) dzięki modyfikacji fragmentu Fc. Cząsteczki te zostały zwalidowane w testach biofizycznych i komórkowych pod kątem zdolności wiązania celów molekularnych, a także w testach funkcjonalnych pod kątem aktywności biologicznej. Wykazano, że cząsteczki BFP, w porównaniu do przeciwciał monoklonalnych, powodują większy wzrost poziomu markerów CD107, INFγ i TNFα, świadczących o aktywacji komórek NK w odpowiedzi na związanie cząsteczki. Ponadto, w testach cytotoksyczności komórek NK modelowe przeciwciała bifunkcjonalne skierowane przeciwko GARP-TGFβ1 aktywowały komórki NK izolowane z krwi dawców, przez co indukowały śmierć komórek z nadekspresją GARP, jak i kompleksu GARP-TGFβ1, ale nie komórek bez ekspresji antygenu. Cząsteczki bifunkcjonalne wykazują zatem większą zdolność aktywacji komórek immunologicznych do zabijania komórek nowotworowych niż referencyjne przeciwciała monoklonalne, będące obecnie w rozwoju klinicznym. Przeprowadzenie badania przedklinicznego *proof-of-concept* na mysich modelach nowotworowych zaplanowane jest w czwartym kwartale 2022 r.

Równocześnie z badaniami mechanizmu działania oraz aktywności cząsteczek modelowych kontynuowano intensywne prace nad rozwojem własnych cząsteczek terapeutycznych anty-αVβ8 oraz

anty-GARP-TGFβ1, z wykorzystaniem licencjonowanych bibliotek Twist Biopharma. W minionym kwartale Spółka prowadziła badania *in vitro* własnych przeciwciał anty-αVβ8 i anty-GARP-TGFβ1. Wyprodukowano 60 przeciwciał anty- GARP-TGFβ1 w formacie IgG, które zostały zwalidowane w testach *in vitro,* spośród których na podstawie profili wiązania do kompleksu oraz poszczególnych jego komponentów, a także testów funkcjonalnych wybrano 7 przeciwciał, które obecnie są produkowane w docelowym formacie cząsteczki bifunkcjonalnej. Dla celu molekularnego αVβ8 wyprodukowano 34 przeciwciała w formacie IgG, które są obecnie weryfikowane w testach *in vitro.*

W trzecim kwartale kontynuowano także optymalizację testów funkcjonalnych *in vitro* służących do badania mechanizmu działania rozwijanych cząsteczek, tj. zdolności do reaktywacji układu immunologicznego. Na podstawie testów cytotoksyczności komórek NK zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz zahamowania aktywności komórek Treg, cząsteczki wiodące zostaną wyselekcjonowane do dalszego rozwoju przedklinicznego. Rozpoczęto również badania immunohistochemiczne w celu potwierdzenia ekspresji celów molekularnych na wybranych typach nowotworów. Pozwoli to na zaproponowanie kryteriów włączenia pacjentów do badania klinicznego oraz ich stratyfikację na podstawie liczby komórek Treg infiltrujących guz, jak również ekspresji białek na komórkach nowotworowych.

Projekt rozwoju leku PB004 (PureBIKE)

Cel projektu

Celem projektu PB004 (PureBIKE) jest rozwój leku przeciwnowotworowego opartego o przeciwciało anty-ROR1, o istotnie poprawionych właściwościach terapeutycznych w porównaniu z konkurencyjnymi przeciwciałami znajdującymi się obecnie na wczesnym etapie rozwoju klinicznego. PB004 będzie miał postać długodziałającej cząsteczki BiKE (*bispecific killer engager*), której celem będzie hamowanie proliferacji i migracji komórek nowotworowych, a także indukcja ich śmierci dzięki aktywacji komórek NK (*natural killer*, NK) i inicjacji cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cell cytotoxicity*, ADCC). Opracowywany lek może mieć wysoki potencjał w leczeniu pacjentów z nowotworami z ekspresją ROR1, w tym z potrójnie ujemnym rakiem piersi (*triple-negative breast cancer*, TNBC), szczególnie agresywnym podtypem raka piersi, ale także z różnymi typami białaczek i chłoniaków, w tym z przewlekłą białaczką limfocytową (*chronic limphocytic leukemia*, CLL) oraz chłoniakiem z komórek płaszcza (*mantle cell lymphoma*, MCL). Pure Biologics planuje doprowadzić lek do pierwszej fazy badań klinicznych, aby następnie komercjalizować projekt w ramach licencji. Projekt PB004 stanowi ważną pozycję w pipeline wysoce innowacyjnych projektów rozwoju leków Spółki w segmencie terapii immunoonkologicznych.

Finansowanie

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) w ramach programu Inteligentny Rozwój 2014-2020. Dnia 21 sierpnia 2022 NCBR zaakceptował proponowane przez Spółkę zmiany do wniosku o dofinansowanie projektu, które obejmowały m.in. zmianę formatu z BIKE (*bispecific killer engager*) na długodziałającą cząsteczkę BIKE oraz zmianę fazy 1 badań klinicznych na fazę 0 jako punktu końcowego projektu dofinansowanego przez NCBR. Zmiany zakresu wiążą się ze zmianą budżetu całkowitego projektu (z 40,42 mln zł na 38,62 mln zł) oraz kwoty dofinansowania (z 29,87 mln zł na 28,79 mln zł). Wprowadzenie fazy 0 do rozwoju klinicznego cząsteczki PB004 spowoduje istotny wzrost wartości projektu oraz pozytywnie wpłynie na jego potencjał komercyjny, dzięki uzyskaniu danych farmakodynamicznych i oznak skuteczności przeciwnowotworowej na wczesnym etapie rozwoju klinicznego. Może to zostać osiągnięte wcześniej niż w przypadku fazy 1 oraz

znacząco mniejszym kosztem, co zostało odzwierciedlone zmianą budżetu projektu. Wdrożenie badania fazy 0 jako pierwszego kroku w rozwoju klinicznym projektów immunoonkologicznych jest zgodne ze strategią „inteligentnego rozwoju klinicznego" Pure Biologics, zakładającej pozyskiwanie danych farmakodynamicznych na wczesnym etapie rozwoju, celem 1) wsparcia planowania i zmniejszenia ryzyka niepowodzenia późniejszych, kosztownych etapów klinicznych; oraz 2) istotnego podniesienia wartości projektów na wczesnym etapie rozwoju klinicznego.

Planowany okres zakończenia kwalifikowalności kosztów dla projektu przypada na dzień 31 grudnia 2023 r. Wkład własny projektu w wysokości 9 800 tys. zł Emitent zamierza pokryć z kapitałów własnych.

Realizacja projektu i wyniki w okresie sprawozdawczym

W raportowanym trzecim kwartale 2022 roku główne działania w ramach projektu skupiały się na 1) zawężeniu liczby potencjalnych formatów długodziałających cząsteczek BiKE do dwóch ostatecznych w oparciu o stabilność, łatwość produkcji i potencjał indukcji cytotoksyczności komórek immunologicznych (ADCC); oraz na 2) kontynuacji selekcji własnych cząsteczek wiążących docelowe antygeny.

Poprzednio w ramach projektu PB004 przeprowadzono pierwsze badanie farmakokinetyczne in vivo z wykorzystaniem cząsteczek modelowych oraz genetycznie zmodyfikowanych myszy z ludzkim receptorem FcRn (neonatal Fc receptor), który determinuje okres półtrwania przeciwciał IgG oraz albuminy we krwi. Stosując genetycznie modyfikowane myszy, Pure Biologics uzyskało dane dotyczące okresu półtrwania różnych formatów z lepszym przełożeniem na warunki kliniczne. Dane uzyskane z laboratorium Jackson potwierdziły, że długodziałający BiKE ma dłuższy okres półtrwania niż obserwowany w przypadku konwencjonalnej cząsteczki BiKE, potwierdzając słuszność podejścia obranego w projekcie PB004. Projekt przygotowuje się do badania przedklinicznego proof-of-concept in vivo, w których zostanie wybrany ostateczny format długodziałającej cząsteczki BiKE.

W raportowanym okresie prowadzono dalsze selekcje własnych cząsteczek anty-ROR1 i anty-CD16a wykorzystując różne biblioteki fragmentów ScFv, prowadzące w sumie do wyłonienia 55 obiecujących sekwencji wiążących CD16a i 124 wiążące ROR1. W następstwie testów wiązania celów molekularnych wybrano 27 przeciwciał anty-CD16a i 43 anty-ROR1, które zostaną następnie przebadane z użyciem testów funkcjonalnych, co ostatecznie pozwoli na wybór cząsteczki wiodącej. Wstępne wyniki wskazują, że wyselekcjonowane cząsteczki wiążące CD16a mogą indukować ADCC w sposób podobny do cząsteczki modelowej. Dane uzyskane dla najkorzystniejszego formatu cząsteczki modelowej, zostaną potwierdzone z wykorzystaniem własnych sekwencji wiążących antygen w celu wygenerowania cząsteczki wiodącej. Prace te obejmują także porównanie z afukozylowanym przeciwciałem IgG1, zoptymalizowanym w celu zapewnienia najlepszej indukcji ADCC.

Aby przetestować aktywność biologiczną wybranych cząsteczek, we współpracy z Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN, potwierdzona została ekspresja celu molekularnego ROR1 w komórkach pochodzących od pacjentów z chroniczną białaczką limfocytową (CLL), a także rozwinięty został test zahamowania proliferacji komórek nowotworowych. W ramach współpracy planowane są dalsze testy funkcjonalne, w tym ADCC i ADCP (fagocytoza zależna od przeciwciał). Oprócz testów funkcjonalnych wykonano także eksperymenty pozwalające na ocenę łatwości produkcji i stabilności cząsteczek, w tym w surowicy ludzkiej i zwierzęcej, co pozwoliło na zawężenie liczby potencjalnych formatów do dwóch, które zostaną wykorzystane do opracowania własnych cząsteczek terapeutycznych z unikalnymi sekwencjami wiążącymi cele molekularne.

W kolejnym kwartale w projekcie PB004 kontynuowane będą testy in vitro cząsteczek modelowych, których zwieńczeniem będzie badanie proof-of-concept in vivo na mysim modelu nowotworowym, planowane na początek 2023 roku. Kontynuowany będzie także rozwój własnych cząsteczek terapeutycznych. Ponadto projekt jest przygotowywany do ewaluacji przedklinicznej w nadchodzącym roku.

Projekty terapeutyczne oparte na aptamerach

Rys. 6: Projekty oparte na aptamerach

nazwa projektu	obszar terapeutyczny	wskazanie	produkt / cząsteczka aktywna
PB002 AptaPheresis	neurologia/choroby rzadkie	Zespół Devica (NMO)	filtr biomolekularny z aptamerem
PB005 AptaMG	neurologia/choroby rzadkie	Miastenia rzekomoporaźna	filtr biomolekularny z aptamerem
PB006 AptaMLN	onkologia	czerniak	koniugat aptamer-lek
PB103 UreToxApta	urologia	przewlekła choroba nerek	filtr biomolekularny z aptamerem

Projekt terapeutyczny PB002 (AptaPheresis)

Cel projektu

Celem projektu PB002 (AptaPheresis) jest opracowanie wysoce innowacyjnej, celowanej terapii opartej o aferezę dla pacjentów cierpiących na Zespół Devica (Neuromyelitis Optica, NMO). NMO jest potencjalnie śmiertelną chorobą neurologiczną wywoływaną przez autoprzeciwciała, które atakują rdzeń kręgowy i nerw wzrokowy, prowadząc do paraliżu i ślepoty. Charakteryzuje się zróżnicowanym nasileniem objawów; okresy remisji występują na zmianę z zaostrzeniami, które często prowadzą do hospitalizacji i istotnego wzrostu kosztów leczenia. Opcje terapeutyczne dla pacjentów NMO w okresach zaostrzenia są nieselektywne i wiążą się z poważnymi działaniami niepożądanymi. W związku z tym istnieje nadal niezaspokojona potrzeba medyczna na skuteczniejszą terapię NMO, charakteryzującą się równocześnie korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz efektywnością kosztową. W ramach projektu PB002, Pure Biologics opracowuje procedurę medyczną, w której autoprzeciwciała przeciwko akwaporynie-4, będące czynnikiem patogennym w NMO, są selektywnie usuwane z krwiobiegu pacjentów. PB002 to wyrób medyczny, który będzie wychwytywał autoprzeciwciała przy użyciu wysoce specyficznych aptamerów opracowanych przy użyciu zastrzeżonej technologii PureApta. PB002 może istotnie poprawić jakość opieki nad pacjentami z NMO, których liczbę na świecie szacuje się na 300 000, przy równoczesnej redukcji kosztów leczenia.

Finansowanie

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) w ramach programu Inteligentny Rozwój 2014-2020. Zgodnie z treścią umowy o dofinansowanie całkowity koszt realizacji projektu wynosi 14 282 tys. zł, a przyznana wysokość dofinansowania wynosi 10 542 tys. zł. Wkład własny projektu w wysokości 3,740 tys. zł Spółka zamierza pokryć z kapitałów własnych.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

W ostatnim okresie sprawozdawczym kontynuowano prace nad prototypem wyrobu medycznego, aptamerowego adsorbera do wychwytywania autoprzeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4). Prototyp adsorbera jest obecnie testowany w badaniach *ex vivo* z wykorzystaniem surowicy szczurzej. Najbliższym kamieniem milowym projektu jest przetestowanie prototypu adsorbera w badaniach *in vivo* na modelu zwierzęcym.

W trakcie prowadzonych prac eksperymentalnych zaszła potrzeba korekty funkcjonowania aparatury badawczej oraz ponownego zaprojektowania i przeprowadzenia testów wiązania celu molekularnego przez aptamery zimmobilizowane na złożu. Eksperymenty *ex vivo* w układzie dynamicznym, tj. podczas przepływu surowicy przez kolumnę ze zimmobilizowanym aptamerem wykazały, że wiązanie celu molekularnego z surowicy szczurzej wyniosło ponad 80%. Tym samym potwierdzono, że złoże z aptamerem spełnia niezbędne wymagania i może posłużyć do budowy docelowego adsorbera o objętości 1 ml, który następnie zostanie wykorzystany w badaniach *in vivo* na modelu zwierzęcym.

Jednocześnie w ostatnim okresie sprawozdawczym Spółka zakończyła wdrażanie Systemu Zarządzania Jakością opartego na wymaganiach normy ISO 13485:2016 PN-EN ISO13 485 - Wyroby Medyczne Systemy zarządzania Jakością – Wymagania do celów przepisów prawnych oraz Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP), w tym działania związane z Zapewnieniem Jakości i Kontrolą Jakości. Tym samym, osiągnięty został jeden z kamieni milowych etapu 4 projektu. Kluczowym celem wdrożonego systemu jest spełnienie wymagań normatywnych oraz obowiązujących przepisów prawa poprzez osiągnięcie celów jakościowych w ramach realizacji projektu.

Na najbliższy okres sprawozdawczy zaplanowano kontynuację prac nad prototypowaniem kolumny przy użyciu cząsteczki wiodącej. Wyprodukowana zostanie partia prototypowych adsorberów o docelowej objętości kolumny (1 ml), w kolejnym kroku zaplanowano kontrolę jakości kolumn. Następnie, prototypowe adsorbery zostaną przetestowane w badaniach *ex vivo* przy użyciu surowicy szczurzej, w której będzie znajdował się cel molekularny. Testy *ex vivo* oraz jakościowe zweryfikują funkcjonalność prototypów, które w następnym kroku zostaną przetestowane w badaniach *in vivo* na modelu zwierzęcym.

Beneficjent rozpoczął procedurę przetargową, w której zostanie wyłoniony Podwykonawca badania *in vivo*, polegającego na przeprowadzeniu selektywnej aferezy na modelu szczurzym. Rozpoczęcie badań *in vivo* zaplanowano na grudzień bieżącego roku, a zakończenie na styczeń 2023r.

Projekt terapeutyczny PB005 (AptaMG)

Cel projektu

Projekt PB005 (AptaMG) ma na celu opracowanie wysoce innowacyjnej, celowanej terapii opartej o aferezę do leczenia pacjentów cierpiących na miastenię rzekomoporażną (Myasthenia gravis, MG). Miastenia jest chorobą autoimmunologiczną spowodowaną zaburzeniami neurotransmisji w synapsach nerwowo-mięśniowych. W przebiegu choroby pacjenci doświadczają zaostrzeń, które poważnie osłabiają mięśnie kończyn, wpływając tym samym na ich codzienne życie, a także zagrażających życiu przełomów miastenicznych, powodujących niewydolność oddechową. Zaostrzenie jest uważane za zwiastun przełomu i wymaga leczenia szpitalnego. Jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za objawy choroby jest układ dopełniacza; udowodniono klinicznie, że hamowanie białka dopełniacza 5 (complement 5, C5) jest korzystne dla pacjentów w zaostrzeniu. Pure Biologics w ramach PB005 opracowuje wyrób medyczny, który będzie wychwytywał białko C5 z krwi pacjenta, usprawniając procedurę aferezy stosowaną obecnie u pacjentów z ciężkimi objawami. Urządzenie będzie wykorzystywać wysoce specyficzne aptamery do wiązania C5 z krwi, opracowane przy użyciu zastrzeżonej technologii PureApta. PB005 ma potencjał do znacznej poprawy jakości opieki nad pacjentami z miastenią, których liczbę na świecie szacuje się na 800 000, przy równoczesnej redukcji kosztów leczenia.

Finansowanie

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) w ramach programu Inteligentny Rozwój 2014-2020. Zgodnie z treścią umowy o dofinansowanie całkowity koszt realizacji projektu wynosi 14 730 tys. zł, a przyznana wysokość dofinansowania to 10 775 tys. zł. Planowany okres zakończenia kwalifikowalności kosztów przypada na dzień 31 grudnia 2023 r. Wkład własny w wysokości 3 958 tys. zł Spółka zamierza pokryć z kapitałów własnych.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

Kamieniem milowym etapu 4 projektu jest opracowanie laboratoryjnego prototypu wyrobu medycznego (aptamerowego adsorbera), który będzie wychwytywał >80% celu molekularnego (białka C5) z osocza ludzkiego w warunkach laboratoryjnych oraz z krwi zwierząt poddanych procedurze selektywnej plazmaferezy w badaniach in vivo.

W poprzednim okresie sprawozdawczym potwierdzono, że aptamery uzyskane w ramach projektu charakteryzują się bardzo dobrymi parametrami wiązania ludzkiego białka C5. Cząsteczki zimmobilizowane na złożu wiążą od 82-98% natywnego celu molekularnego z ludzkiej surowicy w zależności od zastosowanego układu eksperymentalnego. Aby przetestować prototyp adsorbera w badaniach in vivo na modelu zwierzęcym, niezbędne jest uzyskanie aptamerów, które wykazują tzw. reaktywność międzygatunkową, tzn. wiążą natywne białko C5 z surowicy zwierzęcej. W tym celu przeprowadzono eksperymenty, w których badano czy wybrane aptamery wiążą białko C5 z surowicy szczurzej, króliczej, świńskiej oraz kawii domowej. Eksperymenty wykazały, że wyselekcjonowane cząsteczki nie wykazują powinowactwa do białka C5 z surowicy wymienionych gatunków.

Ze względu na dużą homologię ludzkiego białka C5 z małpim odpowiednikiem, testowano oddziaływanie aptamerów z małpim białkiem C5. Przy użyciu technik biofizycznych (SPR),

potwierdzono, że aptamery wykazują interakcje z rekombinowanym małpim białkiem C5. Zainicjowano również eksperymenty wykorzystujące surowicę makaka.

Aptamery, które wykażą wiązanie białka C5 z surowicy zwierzęcej w dalszej kolejności zostaną poddane optymalizacji w celu uzyskania odpowiednich parametrów stabilności w ludzkim oraz zwierzęcym osoczu. Działania te są niezbędne, aby przejść do kolejnego etapu tj. testów prototypowego adsorbera w eksperymentach ex vivo, a następnie badań in vivo na modelu zwierzęcym.

Projekt rozwoju leku PB006 (AptaMLN)

Cel projektu

Celem projektu PB006 jest rozwój celowanej chemoterapii w postaci koniugatu aptamer-lek specyficznie rozpoznającego białko IL-13Rα2, do bezpiecznego i skutecznego leczenia czerniaka. Tradycyjne chemotereutyki skutecznie zabijają komórki nowotworowe, ale dawki konieczne do eradykacji guza powodują u pacjentów nieakceptowalne skutki uboczne. Immunoterapie w postaci przeciwciał monoklonalnych działają u części pacjentów; niestety u większości supresja komórek odpornościowych zabijających nowotwór w mikrośrodowisku guza ogranicza skuteczność tego typu terapii. PB006 będzie specyficznie rozpoznawać cel molekularny, jakim jest białko IL-13Rα2 obecne na powierzchni komórek nowotworowych. Po związaniu koniugatu z receptorem, kompleks zostanie wchłonięty przez komórkę, po czym lek zostanie uwolniony i zabije komórkę nowotworową. PB006 umożliwi zatem celowane dostarczanie wysoce toksycznych cząsteczek do komórek nowotworowych, a tym samym obejście mechanizmów immunosupresji i zmniejszenie skutków ubocznych terapii w porównaniu z konwencjonalnymi chemoterapiami. Aby zwiększyć szansę uzyskania skuteczności terapeutycznej PB006, równolegle opracowana zostanie diagnostyka towarzysząca, służąca do identyfikacji pacjentów, u których komórki nowotworowe wykazują ekspresję IL-13Rα2. Nowotwory, które według doniesień dotyczących ekspresji IL-13Rα2 mogą kwalifikować się do terapii PB006, obejmują czerniaka, glejaka i raka okrężnicy. PB006 wykazuje zatem ogromny potencjał, zarówno terapeutyczny, jak i komercyjny.

Finansowanie

Projekt PB006 jest efektem współpracy Pure Biologics z Polskim Ośrodkiem Rozwoju Technologii (PORT, Wrocław). Całkowita wartość projektu wynosi 2 354 tys. zł, a przyznana kwota dofinansowania z funduszy unijnych 2 072 tys. zł. Budżet etapów projektu realizowanych przez Spółkę wynosi 1 412 tys. zł (koszt całkowity), a przyznana kwota dofinansowania wynosi 1 129 tys. zł. W lutym bieżącego roku zakończyło się finansowanie przyznane przez Narodowy Fundusz Badań i Rozwoju na etapy realizowane przez Spółkę, a PORT zdecydował o niekontynuowaniu projektu. We wrześniu Spółka pozyskała informację o przyjęciu raportu końcowego przez NCBR i rozliczeniu projektu. Wyniki uzyskane podczas trwania projektu posłużą jako fundament nowego projektu, dla którego aktualnie trwa poszukiwanie finansowania grantowego.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

W okresie sprawozdawczym zakończono eksperymenty mające na celu określenie cytotoksyczności oraz genotoksyczności wybranych nukleozydów modyfikowanych chemicznie, stosowanych w technologii PureApta™. Jest to konieczne dla określenia profilu bezpieczeństwa aptamerów zawierających modyfikowane nukleotydy. Stosowane modyfikacje wpływają nie tylko na wzrost stabilności aptamerów w środowisku bogatym w nukleazy (np. krwi), ale też zwiększają ich powinowactwo do celów molekularnych, a co za tym idzie prawdopodobieństwo sukcesu selekcji. Przetestowano łącznie 5 modyfikacji. Wyniki wykazały, że żadna z badanych modyfikacji nie jest cytotoksyczna ani genotoksyczna, co badano dwiema metodami.

W trzecim kwartale zakończono piątą kampanię selekcyjną wobec IL-13Rα2, która jednak nie przyniosła spodziewanych rezultatów w postaci specyficznego aptameru. Po analizie przeprowadzonych dotychczas eksperymentów i opracowaniu nowej strategii selekcyjnej, rozpoczęto szóstą kampanię selekcyjną, w której celem molekularnym było rekombinowane białko. Wyniki monitorowania postępu selekcji nie wykazały jednak zawężenia puli oligonukleotydów, co potwierdzono metodą biofizyczną. W związku z niesatysfakcjonującymi wynikami, selekcja została przerwana.

Obecnie trwa pogłębiona analiza in silico potencjalnych przyczyn niepowodzenia selekcji. Po uzyskaniu rezultatów analizy, założenia projektu zostaną poddane ponownej ewaluacji.

Projekt terapeutyczny PB103 (UreTox)

Cel projektu

Celem projektu PB103 (UreTox) jest opracowanie innowacyjnego produktu istotnie poprawiającego skuteczność hemodializy pacjentów cierpiących na przewlekłą chorobę nerek (PChN). Niewydolność nerek prowadzi do akumulacji we krwi pacjenta toksyn mocznicowych, z których część nie jest usuwana podczas hemodializy, powodując utratę resztkowej funkcji nerek oraz poważne powikłania sercowo-naczyniowe, będące często bezpośrednią przyczyną przedwczesnej śmierci pacjentów. Chorzy żyją średnio o 25 lat krócej niż osoby zdrowe, z czego w pierwszym roku od diagnozy umiera 15-20% pacjentów.

Rozwijany produkt będzie miał postać adsorbera, który przy pomocy aptamerów będzie specyficznie wychwytywał toksyny mocznicowe odpowiedzialne za powikłania przewlekłej choroby nerek, a które nie są skutecznie usuwane w tradycyjnej hemodializie. Adsorber będzie stosowany jako dodatek do hemodializy, przeprowadzanej u danego pacjenta nawet 4 razy w tygodniu, istotnie zwiększając jej skuteczność, a tym samym poprawiając rokowania kliniczne pacjentów cierpiących na PChN. Szacuje się, że choroba ta dotyka około 700 milionów osób w skali świata. Co więcej, według bieżących prognoz, PChN stanie się do 2040 roku piątą wiodącą przyczyną zgonów na świecie. Obecnie ponad 2 miliony ludzi na całym świecie poddaje się dializie lub przeszczepowi nerki, jednak wartość ta może stanowić tylko 10% osób, które faktycznie potrzebują leczenia. Projekt PB103 jest realizowany przy użyciu opatentowanej technologii PureApta™.

Finansowanie

Projekt PB103 jest realizowany we współpracy z holenderską firmą Relitech Besloten Vennootschap. 3 czerwca 2022 r. Spółki podpisały umowę o współpracy obejmującą pierwszy etap projektu, w ramach którego Pure Biologics wyselekcjonuje aptamery na 2 pierwsze cele molekularne, a Relitech stworzy prototyp urządzenia w oparciu o aptamer modelowy oraz przeprowadzi eksperyment proof-of-concept na zwierzętach. Szacowany koszt etapu po stronie Pure Biologics, który zostanie pokryty z kapitałów własnych, to 450 tys. zł. W kolejnych etapach Spółki planują opracowanie urządzenia opartego o wyselekcjonowane aptamery oraz jego rozwój przedkliniczny i kliniczny. Trwa aktywne poszukiwanie finansowania grantowego dla projektu PB103.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

W trzecim kwartale 2022 roku w ramach projektu PB103 zakończono analizę strukturalną in silico celów molekularnych oraz opracowano strategię selekcyjną, która pozwoli na uzyskanie przynajmniej dwóch aptamerów specyficznych wobec dwóch różnych toksyn mocznicowych. Przeprowadzono dwie kampanie selekcyjne uzyskując zadowalające wstępne wyniki w postaci znacznego zawężenia puli sekwencji wiążących cele molekularne. Próbki zostały poddane sekwencjonowaniu nowej generacji, a następnie analizie bioinformatycznej, co pozwoliło na identyfikację 15 sekwencji potencjalnie wiążących pierwszy, oraz 16 sekwencji potencjalnie wiążących drugi cel molekularny. Wytypowane sekwencje zostaną następnie poddane testom biochemicznym oraz biofizycznym celem zbadania ich specyficzności oraz siły wiązania.

W omawianym okresie sprawozdawczym kontynuowano prace nad rozwojem i optymalizacją metod detekcji i kwantyfikacji celów molekularnych w surowicy ludzkiej oraz wybranych surowicach zwierzęcych, które będą niezbędne do prowadzenia testów in vitro oraz ex vivo.

Ponadto, firma Relitech, będąca partnerem w projekcie PB103, zainicjowała prace nad rozwojem urządzenia oraz przeprowadzeniem wstępnych testów z wykorzystaniem konfiguracji testowej prototypu. Celem testów jest wczesna analiza potencjalnych ograniczeń technicznych, a także opracowanie i przetestowanie różnych rozwiązań zidentyfikowanych problemów.

Konsorcjalne projekty naukowo-technologiczne

Projekt PB013 (ALTERCAR)

Cel projektu

Celem projektu jest pilotażowy rozwój nowej terapii komórkowej z wykorzystaniem limfocytów T z wprowadzonym chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T, ang. chmieric antigen receptor) wobec nowo wybranych celów molekularnych nadreprezentowanych w wybranych białaczkach i chłoniakach. Polsko-Norweskie konsorcjum poprowadzi badania od wyboru nowych celów, przez selekcje fragmentów przeciwciał (scFv) wiążących te cele i rozwój receptora CAR wyposażonego w wyselekcjonowaną cząsteczkę wiążącą, aż do badań na zwierzętach demonstrujących skuteczność nowej terapii, która będzie miała zastosowanie u pacjentów opornych na standardowe leczenie (Rituximab, CD19-CAR T).

Finansowanie

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) w ramach programu „Badania stosowane" finansowanego przez Norweski Mechanizm Finansowy 2014-2021. Całkowita wartość projektu dla konsorcjum wynosi 6 655 tys. zł, a przyznana kwota dofinansowania z funduszy unijnych 6 573 tys. zł. Budżet etapów realizowanych przez Spółkę wynosi 413 tys. zł. (koszt całkowity), a przyznana kwota dofinansowania to 330 tys. zł. Wkład własny projektu w wysokości 83 tys. zł Spółka pokrywa z kapitałów własnych. Projekt realizowany jest w ramach konsorcjum od 1 stycznia 2021 r., a planowane zakończenie projektu to 31 grudnia 2023 r.

Konsorcjum

Liderem Konsorcjum jest Warszawski Uniwersytet Medyczny, gdzie zespół kierowany jest przez dr Magdalenę Winiarską, a w skład konsorcjum, oprócz Pure Biologics, wchodzi również Szpital Uniwersytecki w Oslo - Oslo University Hospital, Institute for Cancer Research, Cancer Division, gdzie liderem jest dr Sébastien Wälchli.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

W pierwszym półroczu 2022 roku w Pure Biologics wyselekcjonowano sekwencje w formacie fragmentów przeciwciał ScFv wiążące cel molekularny, a następnie przekazano je partnerom do dalszych badań. W trzecim kwartale 2022 roku zaplanowane zostały dalsze kroki selekcji optymalnej sekwencji wiążącej, która może zostać wykorzystana do inżynierii receptorów CAR. W tym celu wybrane sekwencje zostaną wyprodukowane w formacie IgG1, a następnie poddane testom typu 'epitope binning' z użyciem metod biofizycznych (BLI, SPR). Celem testów, których przeprowadzenie planowane jest na przełomie 2022/23, będzie wybranie 2 sekwencji wiążących różne epitopy docelowego białka.

Projekt PB014 (DualDrug)

Cel projektu

Celem projektu jest opracowanie koniugatu białka będącego ludzkim czynnikiem wzrostu z dwiema różnymi cząsteczkami leków cytostatycznych. Tego typu cząsteczka terapeutyczna, preferencyjnie internalizowana przez komórki wybranych nowotworów, ma za zadanie skutecznie eliminować te komórki dzięki silnemu synergistycznemu efektowi dwóch leków cytotoksycznych. Współpraca z Uniwersytetem Wrocławskim oraz Szpitalem Uniwersyteckim w Oslo pozwoli na połączenie ekspertyzy konsorcjantów, by szybciej i z większym prawdopodobieństwem opracować nowego kandydata na lek aż do etapu badań na zwierzętach.

Finansowanie

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) w ramach programu „Badania stosowane" finansowanego przez Norweski Mechanizm Finansowy 2014-2021. Całkowita wartość projektu dla konsorcjum wynosi 6 571 tys. zł, a przyznana kwota dofinansowania z funduszy unijnych 6 508 tys. zł. Budżet etapów projektu realizowanych przez Spółkę wynosi 158 tys. zł. (koszt całkowity), a przyznana kwota dofinansowania wynosi 95 tys. zł. Wkład własny projektu w wysokości

63 tys. zł Spółka pokrywa z kapitałów własnych. Projekt realizowany jest w ramach konsorcjum od 1 października 2020 r., a planowane zakończenie projektu to 30 września 2023 r.

Realizacja i wyniki projektu w okresie sprawozdawczym

W trzecim kwartale 2022 roku Emitent przeprowadził pierwsze próby produkcji białka w średniej skali w warunkach przemysłowych, w systemie bakteryjnym. W najbliższych tygodniach przeprowadzona zostanie właściwa produkcja i oczyszczanie białka do syntezy koniugatu białko-lek.

2. Wydarzenia operacyjne

Pierwsze badanie in vivo w projekcie PB003

W trzecim kwartale 2022 projekt PB003 wszedł w fazę badań in vivo, mających na celu określenie właściwości farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) rozwijanych cząsteczek bifunkcjonalnych. Dnia 19 września rozpoczęło się badanie PK z wykorzystaniem myszy transgenicznych z ludzkim receptorem FcRn, którym podano modelowe cząsteczki PB003. Dane są obecnie analizowane, a ostateczne wyniki spodziewane są w listopadzie. Badanie PD jest trakcie planowanie oraz kontraktowania.

Podpisanie aneksu do umowy o dofinansowanie PB004 PureBike – zgoda NCBR na badania Fazy 0

W dniu 19 września 2022 r. Spółka powzięła informację, iż Narodowe Centrum Badań i Rozwoju podpisało aneks do umowy o dofinansowanie dla projektu nr POIR.01.01.01-00-0209/19 [PB004 PureBike], który formalnie aktualizuje zakres badań i harmonogram projektu.

Aktualizacja ścieżki eksperymentalnej skutkuje wprowadzonymi przez Spółkę modyfikacjami merytorycznych założeń projektu, które zostały opracowane zgodnie z rekomendacjami eksperta Narodowego Centrum Badań i Rozwoju [NCBR] pozytywnie oceniającego raport z postępu badań za rok 2021.

Zmiany w projekcie obejmują m. in. ograniczenie prac w zakresie podwykonawstwa, co skutkuje obniżeniem kosztów realizacji projektu na łączną kwotę 1 800 000 PLN [w tym wkładu własnego Spółki o 720 000 PLN] oraz skróceniem czasu realizacji wybranych zadań. Całkowity koszt projektu po zmianach wynosi 38 617 125 PLN [było 40 417 125 PLN] a kwota dofinansowania 28 789 080 PLN [było 29 869 080 PLN].

Rewizji pozostałych do wykonania w projekcie prac dokonano w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie prowadzenia własnych badań przez Spółkę oraz w oparciu o zmiany w otoczeniu biznesowym projektu i bieżącą analizę konkurencji. Aneksowane zmiany nie wpływają na główne cele projektu.

Wśród zmian w projekcie najistotniejszą jest decyzja o przeprowadzeniu fazy 0 badań klinicznych, w ramach której pacjentom zostaną wstrzyknięte bezpośrednio do guza mikrodawki kandydata na lek, co pozwoli na potwierdzenie mechanizmu działania cząsteczki PB004 w złożonym mikrośrodowisku guza oraz przewidzieć potencjalną skuteczność kandydata na lek w terapii przeciwnowotworowej. Wyniki fazy 0 dostarczą Spółce cennych z punktu widzenia dalszego rozwoju leku danych, takich jak

dane farmakodynamiczne, farmakokinetyczne i analiza biomarkerów. Dzięki temu już na wcześniejszym etapie projektu, niższym kosztem uzyskana zostanie znaczna przewaga konkurencyjna.

Działania podjęte w celu pozyskania nowych grantów i dotacji

Pure Biologics aktywnie zajmuje się pozyskiwaniem dotacji na kontynuację bieżących oraz realizację nowych projektów. We wrześniu 2022 r. w konkursie Agencji Badań Medycznych na rozwój medycyny celowanej lub personalizowanej na bazie terapii komórkowych lub produktów białkowych (ABM/2022/5) zostały złożone 3 wnioski grantowe:

- "Badanie kliniczne 1 fazy mające na celu zbadanie bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności bispecyficznego związku u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi" - projekt będący kontynuacją projektu PB003 po badaniu klinicznym fazy 0;
- „Badanie kliniczne 1 fazy, pierwszej w swojej klasie bispecyficznej cząsteczki ROR1xCD16 u pacjentów z nowotworami limfoidalnymi z komórek B" - projekt będący kontynuacją projektu PB004 po badaniu klinicznym fazy 0;
- Wniosek na przeprowadzenie badania klinicznego fazy 1 koniugatu białko-toksyna, w którym białko jest multispecyficznym przeciwciałem wiążącym 4 antygeny związane z nowotworami. Nieujawniony dotąd projekt będzie potencjalnie przedmiotem licencji pozyskanej przez Pure Biologics od strony trzeciej.

Całkowity budżet każdego z projektów wyniósł 50 mln złotych, z czego jednostka fundująca potencjalnie pokryje koszty w wysokości między 30,8 a 33,1 mln złotych.

W październiku w konkursie National Cancer Institute "Clinical and Translational Exploratory/Developmental Studies (R21)", organizowanym przez amerykańską agencję rządową NIH (National Institutes of Health), Pure Biologics złożyło wnioski o dofinansowanie dwóch nowych projektów, w ramach których ma zostać przeprowadzona faza proof-of-concept dla multispecyficznych cząsteczek oddziałujących z dotąd nieujawnionymi celami molekularnymi. Budżet projektów wyniósł 278 i 288 tys. dolarów, a dofinansowanie wynosi 100%.

Obecnie trwa przygotowanie wniosków grantowych do konkursu na rozwój medycyny celowanej lub personalizowanej na bazie produktów leczniczych opartych na kwasach nukleinowych (ABM/2022/6), który ma zostać ogłoszony przez Agencję Badań Medycznych z końcem listopada.

Badania kontraktowe

W raportowanym okresie Spółka prowadziła szereg zleconych prac badawczych w polu wsparcia R&D na rzecz klienta z Francji – firmy Neurophoenix SAS (NPX). Neurophoenix to firma biotechnologiczna, która rozwija kandydatów na leki polipeptydowe - inhibitory PTEN, odblokowujące naprawę neuronów w neuropatiach wzrokowych i kilku innych chorobach neuronalnych. Współpraca pomiędzy Pure Biologics a Neurophoenix trwa już kilka lat i w tym czasie pracę prowadzone przez Spółkę pozwoliły na opracowanie wydajnej ekspresji polipeptydów NPX w systemach mikrobiologicznych oraz wsparły proces wyłaniania kandydatów terapeutycznych. Aktualnie Pure Biologics asystuje w badaniach przesiewowych formulacji wspierających rozwój preparatów Neuropheoenix w kierunku badań klinicznych. W raportowanym okresie zakończono także prace na rzecz klienta z UK/Chorwacji.

Patenty i ochrona własności intelektualnej

W dniu 2 września 2022 Pure Biologics złożyła wniosek (PL442186) dotyczący kolejnego rozszerzenia ochrony patentowej autorskiej platformy PureApta™. Opracowane rozwiązanie stanowi rozszerzenie i uzupełnienie opatentowanej w Europie i USA metody syntezy i oczyszczania modyfikowanych oligonukleotydów (patenty EP3350195 i US10450673). Dzięki rozwiązaniom wypracowanym w ramach platformy PureApta™ możliwe jest uzyskiwanie jeszcze wyższej stabilności otrzymywanych aptamerów.

Wydarzenia, konferencje, partnering

W okresie następującym tuż po okresie sprawozdawczym Spółka wzięła aktywny udział w następujących wydarzeniach:

- 11 października, 2022 – EU-Japan Biotech & Pharma Partnering Conference 2022, Osaka, Japonia
- 12-14 października, 2022 – BIO Japan 2022, Yokohama, Japonia
- 24-26 października, 2022 – BIO Europe, Lipsk, Niemcy

Szczególnie istotnymi wydarzeniami było BIO Japan, które jest największą na świecie konferencją partneringową dla obszaru Japonii, Korei oraz Azji wschodniej. Z kolei Bio Europe to największe tego typu wydarzenie w Europie i jedno z największych na świecie. Podczas wydarzeń przedstawiciele Pure Biologics odbyli kilkadziesiąt osobistych spotkań z przedstawicielami branży farmaceutycznej jak i inwestycyjnej. Spółka prezentowała portfolio swoich projektów, skupiając się w szczególności na przeciwciałowych kandydatach na leki.

Ponadto, 15 października 2022, przedstawiciele Spółki wzięli udział w konferencji Longterm - KsiążęcaStreet11 w Warszawie, podczas której przybliżyli inwestorom profil działania Spółki, prowadzone projekty oraz związane z nimi perspektywy.

Działania zmierzające do utworzenia nowego kompleksu laboratoryjno-biurowego

W trzecim kwartale 2022 roku kontynuowano prace budowlano-aranżacyjne związane z przygotowaniem i uruchomieniem nowego kompleksu laboratoryjno-biurowego spółki. Nacisk położono na prace instalatorskie z zakresu instalacji elektrycznych, branży sanitarnej i automatyki budynkowej. Przygotowano wszystkie podejścia gniazd siłowych i elektrycznych, rozprowadzono całą instalację wod-kan, CO i wszystkie przyłącza odciągów punktowych wentylacji. Przy udziale projektantów poszczególnych branż opracowano innowacyjny i w pełni bezpieczny system dystrybucji dwutlenku węgla zabezpieczony systemem detekcji gazów, który zaopatrywać będzie powierzchnię laboratoryjną w niezbędny do hodowli komórkowych gaz. We współpracy z Wynajmującym (Właściciel i Zarządca kompleksu) wybrano Wykonawców takich obszarów jak: instalacja dwutlenku węgla, wykładziny, zabudowy kuchenne i meblowe. Kontynuowano również prace wraz z konsultantami poszczególnych branż (instalacje elektryczne i niskie prądy, obszar budowlany oraz instalacje sanitarne) oraz prowadzono nadzór inwestorski nad dokumentacją i postępem prac w ramach cyklicznych, cotygodniowych narad i wizji lokalnych.

Oprócz prac związanych ściśle z obszarem budowalnym projektu w raportowanym okresie zespół projektowy skupił swoje wysiłki na weryfikacji rynku i wyborze dostawców niezbędnego do uruchomienia nowej siedziby sprzętu (tzw. aparatura krytyczna) i mebli laboratoryjnych. Na podstawie przeprowadzonego rozpoznania rynku zdecydowano się na wynajem lub zakup ponad 30 elementów wyposażenia laboratoryjnego od 11 różnych dostawców Wartość planowanych zakupów na ten rok wynosi ok. 3,3 mln zł.

Rozwój infrastruktury badawczo-naukowej Spółki

Działania w obszarze infrastruktury badawczo-naukowej objęły opracowanie i wydanie kolejnych dokumentów jakościowych zgodnych z normą ISO 13485, takich jak Zarządzanie próbkami i Dzienniki urządzeń. Jednocześnie rozpoczęto serię audytów wewnętrznych weryfikujących stopień przeszkolenia i stosowanie się do wydanych dokumentów przez personel laboratoryjny, dział utrzymania laboratorium, dział zasobów ludzkich oraz dział jakości. W ramach audytu zidentyfikowano dwie niezgodności w obszarze laboratoryjnym wynikające z braku odpowiednich procedur zgodnych z normą ISO 13485, a także zidentyfikowano wymagające rewizji punkty merytoryczne w wydanych dokumentach.

Kolejnym obszarem wzmożonej aktywności w trzecim kwartale 2022 było przygotowanie zasobów Spółki do procesu relokalizacji do nowej siedziby. Opracowano szczegółowy plan przeprowadzki, minimalizując tym samym czas wyłączenia z pracy poszczególnych pomieszczeń laboratoryjnych. Przygotowano harmonogram uwzględniający ruchy logistyczne zarówno biur jak i laboratoriów, a także zaplanowane wizyty serwisowe obejmujące deinstalację i reinstalację poszczególnych urządzeń w nowej przestrzeni. Wybrano firmę usługową specjalizującą się w transporcie optyki, wyposażenia laboratoryjnego i precyzyjnych urządzeń analitycznych. Podstawą wyboru była cena, wyposażenie samochodów w antywibracyjne przestrzenie ładunkowe, odpowiednio wysokie ubezpieczenie OC, czas istnienia na rynku oraz historię zleceń.

Jednocześnie rozpoczęto zbieranie ofert na usługi związane z utrzymaniem nowego laboratorium – zaopatrzenie w gazy techniczne, sprzątanie, wywóz odpadów niebezpiecznych, obsługę techniczną i automatykę budynkową.

Działania w obszarze budowania w Spółce kluczowych kompetencji naukowych związanych z wkraczaniem w kolejne fazy rozwoju projektów B+R

W pierwszym półroczu 2022 Spółka rozpoczęła działania mające na celu pozyskanie z rynku europejskiego wysoko wykwalifikowanego menadżera z wykształceniem medycznym na stanowisko Dyrektora Medycznego (Chief Medical Officer), posiadającego doświadczenie w projektach klinicznego rozwoju leków realizowanych w znaczących międzynarodowych firmach farmaceutycznych. Jest to ważny element w realizacji strategii Pure Biologics w obszarze budowania kluczowych kompetencji niezbędnych na dalszych etapach rozwoju projektów w zakresie badań klinicznych oraz w procesie komercjalizacji i pozyskania partnerów biznesowych w branży big pharma. W procesie pozyskania kandydata na stanowisko Dyrektora Medycznego Spółka korzysta ze wsparcia profesjonalnej agencji rekrutacyjnej z obszaru life science, specjalizującej się w tworzeniu relacji biznesowych między doświadczonymi ekspertami i menadżerami, a przedsiębiorstwami farmaceutycznymi w Europie.

3. Wydarzenia korporacyjne

Zmiany w akcjonariacie Spółki

W wyniku połączenia TFI Allianz Polska S.A. z Aviva Investors Poland TFI S.A., w którym TFI Allianz Polska S.A. było spółką przejmującą a Aviva Investors Poland TFI S.A. było spółką przejmowaną, zmianie uległ poziom zaangażowania Funduszy zarządzanych przez TFI Allianz Polska S.A. w ogólnej liczbie głosów na walnym zgromadzeniu spółki. Fundusze miały 302.298 akcji Spółki, stanowiących 13,41% kapitału zakładowego Spółki, uprawniających do 302.298 głosów, co stanowiło 13,41% ogólnej liczby głosów na walnym zgromadzeniu Spółki. Połączenie miało miejsce 1 lipca 2022 roku.

4. Analiza faktycznego i potencjalnego wpływu pandemii COVID-19 na działalność Spółki

W związku z trwającą pandemią, nadal występowały globalne czynniki, które w pewnym stopniu wypływały na realizację niektórych prac B+R w projektach spółki, w szczególności w związku z łańcuchami dostaw. Nie odnotowano wyraźnych zakłóceń czy opóźnień z tego wynikających, choć kumulacja wielu pojedynczych czynników dała się zauważyć jako niepożądany element zakłócający.

By upłynnić sposób funkcjonowania przedsiębiorstwaprzedsiębiorstwa, nie wprowadzano dodatkowych procedur bezpieczeństwa. Pracownicy mieli dostęp do testów diagnostycznych, co pozwalało szybko identyfikować przypadki zachorowań i ograniczyć ich rozprzestrzenianie. Nie odnotowano większych związanych z COVID-19 przestojów w działalności badawczo-rozwojowej choć częściowo zrealizowały się inne potencjalne ryzyka, które szerzej opisano w sprawozdaniu rocznym za rok 2021.

5. Analiza faktycznego i potencjalnego wpływu konfliktu na Ukrainie na działalność Spółki

Wystąpienie konfliktu zbrojnego na Ukrainie miało pośredni i ograniczony wpływ na sytuację finansową Pure Biologics S.A. w trzecim kwartale 2022. Spółka nie współpracuje z podmiotami zarejestrowanymi na Ukrainie, w Rosji i na Białorusi, nie realizuje usług na rzecz ani nie zaopatruje się u kontrahentów z ww. krajów. Spółki bezpośrednio nie dotyczą również ryzyka związane z dostępnością pracowników pochodzących z Ukrainy oraz sankcje nakładane na osoby prywatne obywateli Rosji i Białorusi, jak również instytucje finansowe z ww. krajów. Jednakże, mechanizmy makroekonomiczne takie jak kursy walutowe, inflacja czy wzrost stóp procentowych miały wpływ na sytuację makroekonomiczną w Polsce a ta z pewnością przekłada się na wyniki Spółki. Dotyczy to głownie wzrostu stóp procentowych i inflacji. Ryzyka te szerzej opisano w co przedstawiono w sekcji „Zarządzanie Ryzykiem Finansowym” raportu okresowego za I półrocze 2022.

Zarząd Spółki analizuje na bieżąco sytuację związaną z konfliktem zbrojnym w Ukrainie i nie wyklucza, że ewentualne nowe uwarunkowania i zmiany mogą w sposób istotny wpływać na działalność Pure Biologics S.A. Możliwe zakłócenia to: wzrost kosztów prowadzenia prac B+R w wyniku presji inflacyjnej

i wynagrodzeniowej, przerwane lub zaburzone łańcuchy dostaw w, co może skutkować ograniczeniami w zakresie dostępności odczynników, szczególnie tych importowanych z Azji, zakłócenia w procesie ciągłości pracy, zakłócenia w dostawach energii elektrycznej, w tym wzrost kosztów energii, cyberataki na zasoby informatyczne powodujące wyciek danych, zagrożenia wynikające z dostępności pracowników, w szczególności odpływ pracowników zagranicznych.

III. WYBRANE DANE FINANSOWE

Wybrane dane finansowe prezentowane w raporcie przeliczono na walutę euro w następujący sposób:

1) Pozycje dotyczące sprawozdania z zysków i strat i innych całkowitych dochodów, rachunku przepływu pieniężnych przeliczono według kursu stanowiącego średnią arytmetyczną na ostatni dzień każdego miesiąca kursów ogłaszanych przez NBP:

- za okres 01.01.2022 – 30.09.2022: 4,7787 zł
- za okres 01.01.2021 – 30.09.2021 4,6880 zł

2) Pozycje sprawozdania z sytuacji finansowej przeliczono według średniego kursu ogłoszonego przez NBP, obowiązującego na dzień bilansowy, kurs ten wyniósł:

- na dzień 30.09.2022: 4,8698 zł
- na dzień 31.12.2021: 4,5994 zł

	Okres 9 miesięcy zakończonych 30.09.2022	**Okres 9 miesięcy zakończonych 30.09.2021**	**Okres 9 miesięcy zakończonych 30.09.2022**	**Okres 9 miesięcy zakończonych 30.09.2021**
	tys. zł	tys. zł	tys. EUR	tys. EUR
Przychody z działalności operacyjnej	9 702	10 237	2 030	2 184
Koszty działalności operacyjnej razem	27 088	20 923	5 668	4 463
Zysk (strata) z działalności operacyjnej	(17 327)	(10 684)	(3 626)	(2 279)
Zysk (strata) przed opodatkowaniem	(18 443)	(11 072)	(3 859)	(2 362)
Zysk (strata) netto	(18 443)	(11 072)	(3 859)	(2 362)
Przepływy pieniężne netto z działalności operacyjnej	(12 290)	(18 479)	(2 572)	(3 942)
Przepływy pieniężne netto z działalności inwestycyjnej	23 303	(586)	4 876	(125)
Przepływy pieniężne netto z działalności finansowej	(1 517)	49 303	(317)	10 517
Przepływy pieniężne netto – razem	9 496	30 237	1 987	6 450

	Stan na 30.09.2022	**Stan na 31.12.2021**	**Stan na 30.09.2022**	**Stan na 31.12.2021**
	tys. zł	tys. zł	tys. EUR	tys. EUR
Aktywa / Pasywa razem	30 260	47 190	6 214	10 260
Aktywa trwałe	5 400	4 175	1 109	908
Aktywa obrotowe	24 860	43 015	5 105	9 352
Kapitał własny	24 344	39 486	4 999	8 585
Zobowiązania i rezerwy na zobowiązania	5 916	7 704	1 215	1 675
Zobowiązania długoterminowe	1 822	2 155	374	468
Zobowiązania krótkoterminowe	4 094	5 549	841	1 206
Średnia ważona liczba akcji	2 254 000	2 210 044	2 254 000	2 210 044
Zysk (strata) na jedną akcję zwykłą (w zł / EUR)	**(8,18)**	**(5,01)**	**(1,71)**	**(1,07)**
Liczba akcji na koniec okresu	2 254 000	2 254 000	2 254 000	2 254 000
Wartość księgowa na jedną akcję (w zł /EUR)	**10,80**	**17,87**	**2,22**	**3,88**

IV. ŚRÓDROCZNE SKRÓCONE SPRAWOZDANIE FINANSOWE

Śródroczne Skrócone Sprawozdanie Finansowe za okres 3 miesięcy zakończonych 30 września 2022 roku sporządzone zgodnie z Międzynarodowymi Standardami Sprawozdawczości Finansowej zatwierdzonymi przez Unię Europejską stanowi załącznik do niniejszego raportu.

V. KOMENTARZ DO WYNIKÓW FINANSOWYCH

1. Komentarz do jednostkowego sprawozdania z zysków i strat i innych całkowitych dochodów

Przychody z usług komercyjnych

W pozycji przychody z usług komercyjnych jednostkowego sprawozdania z zysków i strat i innych całkowitych dochodów sporządzonego po raz kolejny wg MSR/MSSF za III kw. 2022 r. Spółka wykazała wartość 263 tys. zł. w raportowanym kwartale oraz 639 tys. zł narastająco. W okresie porównywalnym tj. III kw. ubiegłego roku zanotowano 82 tys. zł. (150 tys. w ujęciu narastającym). W okresie objętym raportem spółka skupiła się na prowadzeniu prac B+R choć nie oznacza to całkowitej rezygnacji Spółki z działalności komercyjnej, czego przykładem są kontrakty realizowane w III kwartale br. Są to m.in. zlecone prac badawcze w polu wsparcia R&D na rzecz klienta z Francji, który prowadzi prace badawczo-rozwojowe nad preparatem białkowym do zastosowań terapeutycznych.

Koszt własny sprzedanych usług oraz zysk brutto ze sprzedaży

Wynik ze sprzedaży ukształtowany został zgodnie z przyjętymi przez Spółkę i obowiązującymi aktualnie zasadami prowadzenia rachunkowości opisanymi szczegółowo w Jednostkowym Sprawozdaniu Finansowym za rok 2021. Wartość kosztów własnych sprzedanych usług wyniosła w III kwartale roku 2022 r. wyniosła 47 tys. zł, co pozwoliło wygenerować 216 tys. zł zysku brutto na sprzedaży. Dało to zdrową, bo ponad 82% marżę brutto na sprzedaży. Marża ta wygenerowana została głównie na sprzedaży zagranicznej.

Koszty operacyjne

Wartość kosztów operacyjnych odniesionych w wynik wynosząca 9 527 tys. zł w okresie objętym niniejszym raportem (7 255. zł w okresie porównywalnym., +31,3% oraz 27 088, +29,5% rdr w ujęciu narastającym za 9 miesięcy) przedstawia zagregowane koszty poniesione przez Spółkę we wszystkich obszarach aktywności biznesowej tj. B+R, badania kontraktowe, koszty administracji i Zarządu. Nie ujmuje ona aktywowanych kosztów prac B+R, które w okresie objętym raportem nie wystąpiły. Istnieje wiele złożonych przyczyn wzrostu kosztów operacyjnych. Głównymi, spodziewanymi i przewidzianymi czynnikami jest intensyfikacja prac B+R, przesuwanie się poszczególnych projektów do dalszych, coraz

bardziej kapitałochłonnych faz rozwoju, np. badań przedklinicznych w projekcie PB004 i PB003. Czynnikami niepożądanymi i poza kontrolą Spółki są niekorzystne warunki makroekonomiczne takie jak eksplodująca inflacja oraz znaczne osłabienie złotego. Na poziom kosztów wpływa również rozbudowa zaplecza infrastrukturalnego (przygotowanie do relokacji do nowej lokalizacji), zwiększenie zasobów ludzkich, w szczególności o wysoko wyspecjalizowanych obcokrajowców, którzy muszą być zakontraktowani na obecnym etapie rozwoju portfolio Spółki. Znacznym obciążeniem księgowym, które nie skutkuje wydatkiem pieniężnym jest też Program motywacyjny, który w trzecim kwartale 2022 r. obciążył koszty operacyjne w wysokości 1 112 tys. zł. Jest to o 546 tys. zł więcej niż w analogicznym okresie 2021 roku.

W strukturze kosztów w okresie objętym niniejszym raportem 77% (7 304 tys. zł) stanowiły wydatki na projekty B+R w zakresie prac badawczych odnoszonych bezpośrednio w wynik. Koszty ogólnego Zarządu i sprzedaży stanowiły 23% (2 176 tys. zł). Tak znaczna zmiana kosztów (niemal dwukrotny wzrost kosztów ogólnego zarządu i sprzedaży w stosunku do analogicznego okresu roku 2021) ma kilka przyczyn; rozszerzony został Zarząd o Pana Petera Spee, koszty ogólnego zarządu obciąża II program motywacyjny, który został wyceniony drożej niż poprzedni a skierowany jest do kadry zarządczej, więc ma większy wpływ na tą pozycję niż poprzedni program, ponosimy skutki inflacji, jak również braku programów we wczesnych fazach rozwoju, co oznacza że koszt zasobów nie pracujących na rzecz obecnie trwających projektów obciąża koszty ogólnozakładowe.

W strukturze kosztów wg. rodzajów największą pozycję, 42,8% stanowią wynagrodzenia (4 078 tys. zł) jest to wzrost o 30,3% w stosunku do analogicznego okresu roku ubiegłego. W ujęciu narastającym, po 9 miesiącach wynagrodzenia wyniosły 11 687 tys. zł i jest to wzrost 26,8% rdr. W ujęciu sumarycznym z ubezpieczeniami społecznymi i innymi świadczeniami na rzecz pracowników pozycja ta wynosi 49,7% kosztów operacyjnych. Struktura ta jest podobna zarówno w okresie porównywalnym roku 2021 jak również w ujęciu narastającym. W następnej kolejności w strukturze kosztów znajdują się: usługi obce (22,0%, 2 092 tys. zł w III kwartale 2022 oraz 20,6%, 5 574 w ujęciu narastającym). W porównywalnych okresach roku 2021 było to odpowiednio 11,8% i 9,7%. Ta zamiana jest spodziewana, i jest spowodowana większymi wydatkami projektowymi prowadzonymi przez zewnętrznych usługodawców w związku przesuwaniem się prac nad projektami do faz wymagających zewnętrznych, wyspecjalizowanych podwykonawców oraz korzystaniem z usług zewnętrznych ekspertów. Największy spadek w strukturze kosztów zanotowała amortyzacja, która w okresie objętym niniejszym raportem stanowiła 6,44% wszystkich kosztów (614 tys. zł.) i jest to spadek o 2,8pp w stosunku do okresu porównywalnego roku 2021. Struktura pozostałych kosztów rodzajowych nie uległa większej zmianie w stosunku do okresu porównywalnego i wahała się od -1,5pp do +0,6 pp.

Przychody z dotacji

W pozycji przychodów z dotacji w III kwartale 2022 r. Spółka wykazała 2 917 tys. zł i jest to 4,8 % mniej niż w porównywalnym okresie roku 2021. Największe przychody w okresie objętym raportem wygenerowały projekty: PB003 PureActivator na który przypada 41,4% PB004 – PureBike – 27,3% przychodów dotacyjnych, oraz PB005 AptaMG – 16,3%. Przychody z dotacji powinny w nadchodzącym roku ulec wzrostowi, gdyż są one wprost skorelowane z kosztami prowadzonych prac B+R a te będą rosły w miarę postępu prac i wchodzenia w dalsze, coraz bardziej kapitałochłonne etapy poszczególnych projektów. Należy mieć również na uwadze, że poziom dofinansowania w miarę postępu prac ulega obniżeniu z 80% do 60% kosztów kwalifikowanych. Nie pozostanie to bez znaczenia na poziom ten pozycji w nadchodzących kwartałach.

Koszty projektowe

Koszty projektowe obejmują zarówno kwalifikowaną, jak i niekwalifikowaną część kosztów prowadzenia poszczególnych programów badawczych. W trzecim kwartale 2022 r. Spółka odniosła w sprawozdanie z zysków i strat i innych całkowitych dochodów 7 304 tys. zł kosztów projektowych. Analizując strukturę kosztów, największy udział (36,3%) w kosztach projektowych w okresie objętym niniejszym sprawozdaniem ma PB003 – PureAktywator. Pięć głównych, kluczowych projektów wygenerowało w pierwszej połowie 2022 roku 95,0% całości kosztów projektowych. Po raz drugi, po raporcie za pierwsze półrocze 2022 pojawiły się w sprawozdaniu koszty projektów niedotowanych. Pozycja ta obejmuje zarówno wstępne koszty projektu PB103 – UreTox, szczegółowo opisanym w pkt II.1 niniejszego raportu, jak również koszty „preprojektów" czyli podjętych działań B+R, które mają wyłonić najbardziej rokujących kandydatów do wniosków dotacyjnych składanych przez Spółkę.

Zysk (strata) z działalności operacyjnej

Strata z działalności operacyjnej w trzecim kwartale roku 2022. w kwocie 6 420 tys. zł jest wynikiem określającym zagregowaną aktywność Spółki w dwóch podstawowych segmentach działalności, tj. komercyjnych badaniach kontraktowych i realizacji innowacyjnych projektów B+R. W okresie porównywalnym strata z działalności operacyjnej wyniosła 4 276 tys. zł. Na jej wzrost o 50,2% rdr., przy porównywalnym poziomie przychodów ogółem (3 179 tys. zł w III kw.2022 r. vs 3 148 tys zł. w III kw. 2021 r.) złożyły się głównie czynniki kosztowe, opisane powyżej.

Przy ocenie i analizie tej pozycji w RZiS należy wziąć pod uwagę fakt, że przyjęta w celach strategicznych Spółki rosnąca skala, liczba i wartość realizowanych przez nią projektów B+R powiększać będzie poziom udziału własnego Spółki zaliczanego do kosztów prowadzonych projektów. Będzie to w sposób bezpośredni oddziaływało na wartość generowanej straty na działalności operacyjnej, jednakże udział własny Spółki w ponoszonych kosztach realizacji projektów B+R jest przez nią traktowany jako inwestycja w projekty o potencjalnej ponadprzeciętnej stopie zwrotu, w przypadku ich pozytywnego zakończenia i komercjalizacji.

Wielkość generowanego przez Spółkę wyniku na sprzedaży badań kontraktowych może wprawdzie łagodzić skalę tego procesu, jednakże wpływy z działalności komercyjnej mają pełnić w modelu finansowym Spółki zasadniczo rolę wspomagającą udział własny w realizacji projektów B+R. W pierwszej kolejności mają one zabezpieczyć funkcjonowanie Spółki w podstawowym zakresie jej infrastruktury organizacyjnej oraz jako podmiotu prawnego. Głównym źródłem finansowania tych nakładów są i będą środki pochodzące z kapitału pozyskanego w drodze emisji akcji.

Należy zaznaczyć, że wartość straty z działalności operacyjnej w trzecim kwartale 2022 r. jest wartością spodziewaną, choć jej poziom ze względu na pogarszającą się sytuację makroekonomiczną i otoczenie Spółki może zaskakiwać, Zarząd uważa, że jest to ryzyko wpisane w model działalności wysoce innowacyjnej spółki biotechnologicznej jaką jest Pure Biologics. Długoterminowy model finansowy Spółki zakłada finansowanie rosnącego w najbliższych latach segmentu projektów B+R w głównej mierze z pozyskanego kapitału zewnętrznego.

Zysk (strata) netto

Strata netto w III kwartale 2022 r. w kwocie 6 420 tys. zł wynika w głównej mierze z czynników wpływających na poziom straty z działalności operacyjnej oraz wyników na działalności finansowej. Wyniki na działalności finansowej ukształtowały głownie koszty odsetek od umów leasingowych na sprzęt laboratoryjny wykorzystywany w działalności Spółki.

2. Komentarz do jednostkowego sprawozdania z sytuacji finansowej

Aktywa trwałe

W tej pozycji bilansowej wynoszącej na ostatni dzień okresu objętego niniejszym raportem 5 400 tys. zł (17,8% całości aktywów) głównym składnikiem są rzeczowe aktywa trwałe 4 917 tys. zł. W przytłaczającej większości (91,0%) są to używane na podstawie umowy najmu, leasingu wysoko zaawansowane urządzenia laboratoryjne służące do realizacji projektów B+R. Pozycja ta uległa wzrostowi o 42,5% (1 466 tys. zł.) w stosunku do początku roku 2022. Głównym czynnikiem wzrostu, który odpowiada za zwiększenie tej pozycji o 1 257 tys. zł. jest zakup maszyn i urządzeń, które mają uzupełnić park maszynowy w związku z relokacją do nowych laboratoriów w ostatnim kwartale br.

Drugą kluczową pozycją aktywów trwałych są wartości niematerialne. W okresie objętym raportem wyniosły one 473 tys. zł, co stanowiło 8,8% aktywów trwałych i 1,6% aktywów ogółem. Największą pozycję wartości niematerialnych na dzień 30 września 2022 roku stanowiły koszty zakończonych prac rozwojowych patenty i licencje (270 tys. zł, 34,5%). Długoterminowe aktywa finansowe będące udziałami w spółce ProAnimali Sp. z o.o. stanowiły ułamek (0,3%) wartości aktywów trwałych.

Aktywa obrotowe

Aktywa obrotowe na dzień 30 września 2022 r. wyniosły 24 860 tys. zł i stanowiły 82,2% sumy bilansowej. Są one o 42% mniejsze w stosunku do początku okresu objętego niniejszym raportem.

Największa pozycję aktywów obrotowych stanowiły środki pieniężne i ich ekwiwalenty – 15 674 tys. zł. Drugą znaczącą pozycją są należności z tytułu dostaw i usług oraz pozostałe należności wynoszące 8 041 tys. zł. Pozycja ta agreguje głównie należności z tytułu dotacji w kwocie 5 246 tys. zł. Wielkość ta reprezentuje kwotę rozliczeń z tytułu dotacji, które zostały poniesione a które na dzień bilansowy nadal nie zostały rozliczone. Należności budżetowe (w tym podatek VAT do zwrotu) na dzień 30 września 2022 r. wynosił 910 tys. zł. W sumie należności z tytułu dostaw i usług, które wynoszą 1 854 tys. zł, kwotę 1 422 tys. zł. stanowi kaucja gotówkowa wniesiona na zabezpieczenie z tyt. umowy najmu nowej powierzchni laboratoryjnej.

Kapitał własny

Wartość tej pozycji bilansowej na dzień 30 września 2022 r. wyniosła – 24 344 tys. zł a jej zmniejszenie w stosunku do odnotowanych na koniec II kwartału 2022 r oraz na koniec ub. r. jest bezpośrednim wynikiem kumulacji strat z okresu objętego niniejszym raportem, jak również okresów porównywalnych oraz strat z lat poprzednich.

Zobowiązania długoterminowe

Zobowiązania długoterminowe na koniec okresu sprawozdawczego wyniosły 1 822 tys. zł i są o 378 tys. zł (2,1%) mniejsze niż na początku okresu objętego niniejszym raportem. W strukturze pasywów stanowią jedynie 6,0%. Struktura ta nie odbiega od poziomu z początku okresu (5,1%). Zobowiązania te reprezentują w znaczniej mierze (1 696 tys. zł) część długoterminową rat na środki trwałe używane na podstawie umowy najmu, dzierżawy, leasingu. W pozycji tej zakumulowano również w kwocie 83 tys. zł. dotacje rozliczane w czasie, czyli odnoszące się do platform technologicznych Pureselect2 i PureApta. Wykazano również długoterminowe rezerwy na świadczenia pracownicze w kwocie 42 tys. zł.

Zobowiązania krótkoterminowe

Zobowiązania krótkoterminowe na koniec okresu sprawozdawczego wyniosły 4 094 tys. zł i stanowią 13,5% sumy bilansowej i są o 64,2% niższe niż na początek okresu objętego raportem, kiedy wyniosły 8 262 tys. zł. oraz o 10 208 tys. zł. (71,4%) niższe niż na koniec analogicznego okresu 2021 roku. Główną przyczyną było rozliczenie i zaliczenie w poczet przychodów zaliczek na dotacje rozliczane w czasie.

W strukturze zobowiązań 25,2% stanowią dotacje rozliczane w czasie (zaliczki), 14,9% z tytułu leasingu finansowego, 29,8,2% z tytułu dostaw i usług a 28,6% pozostałe zobowiązania. Tu zagregowane są naliczona a nie wypłacone wynagrodzenia oraz daniny publiczne. Istotny wzrost zobowiązań z tytułu dostaw i usług wiąże się głównie z zakupem środków trwałych w ramach projektu uzupełniania wyposażenia w nowej przestrzeni laboratoryjnej spółki. Zobowiązania te zostały uregulowane na dzień publikacji niniejszego raportu.

VI. STANOWISKO ODNOŚNIE DO MOŻLIWOŚCI ZREALIZOWANIA PUBLIKOWANYCH PROGNOZ WYNIKÓW NA DANY ROK W ŚWIETLE WYNIKÓW ZAPREZENTOWANYCH W NINIEJSZYM RAPORCIE KWARTALNYM

Spółka nie publikuje prognoz finansowych.

VII. WSKAZANIE ISTOTNYCH POSTĘPOWAŃ TOCZĄCYCH SIĘ PRZED SĄDEM, ORGANEM WŁAŚCIWYM DLA POSTĘPOWANIA ARBITRAŻOWEGO LUB ORGANEM ADMINISTRACJI PUBLICZNEJ

W okresie objętym niniejszym raportem Spółka nie była stroną żadnych postępowań toczących się przed sądem, organem właściwym dla postępowania arbitrażowego lub organem administracji publicznej, dotyczących zobowiązań oraz wierzytelności Emitenta.

VIII INFORMACJE O ZAWARCIU PRZEZ EMITENTA JEDNEJ LUB WIELU TRANSAKCJI Z PODMIOTAMI POWIĄZANYMI, JEŻELI ZOSTAŁY ZAWARTE NA WARUNKACH NA WARUNKACH INNYCH NIŻ RYNKOWE

W okresie objętym raportem nie miały miejsca żadne transakcje z podmiotami powiązanymi na warunkach innych niż warunki rynkowe.

IX. OPIS ORGANIZACJI GRUPY KAPITAŁOWEJ, ZE WSKAZANIEM JEDNOSTEK PODLEGAJĄCYCH KONSOLIDACJI

Spółka nie tworzy grupy kapitałowej.

X. INFORMACJE O UDZIELENIU PRZEZ EMITENTA LUB PRZEZ JEDNOSTKĘ OD NIEGO ZALEŻNĄ PORĘCZEŃ KREDYTU LUB POŻYCZKI LUB UDZIELENIU GWARANCJI

W okresie objętym raportem Emitent nie udzielił żadnych pożyczek, kredytów ani gwarancji.

XI. STRUKTURA AKCJONARIATU EMITENTA

W tabeli poniżej zamieszczono (w ujęciu liczbowym i procentowym) informacje dotyczące struktury kapitału zakładowego Spółki oraz struktury ogólnej liczbie głosów w WZA Spółki na dzień bilansowy oraz datę publikacji niniejszego raportu.

Tabela 1: Struktura akcjonariatu.

Akcjonariusz	Liczba akcji	Liczba głosów na WZ	Udział w kapitale	Udział w głosach na WZ
TFI Allianz Polska S.A.	302 298	302 298	13,41%	13,41%
Filip Jeleń	257 817	257 817	11,44%	11,44%
Maciej Mazurek	160 104	160 104	7,10%	7,10%
Augebit FIZ	153 220	153 220	6,80%	6,80%
Piotr Jakimowicz	146 576	146 576	6,50%	6,50%
Andrzej Trznadel	81 000	81 000	3,59%	3,59%
Pozostali	1 152 985	1 152 985	51,15%	51,15%
Suma	**2 254 000**	**2 254 000**	**100,00%**	**100,00%**

Według stanu wiedzy Spółki na dzień bilansowy oraz datę przekazania raportu osoby zarządzające i nadzorujące posiadały bezpośrednio lub pośrednio akcje Spółki zgodnie z poniższą tabelą:

Tabela 2: Akcje w posiadaniu osób zarządzających i nadzorujących na dzień 30.09.2022 r. oraz dzień raportu

Akcjonariusz	Liczba akcji	Liczba głosów na WZ	Udział w kapitale	Udział w głosach na WZ
Filip Jeleń (Prezes Zarządu)	257 817	257 817	11,44%	11,44%
Romuald Harwas (W-ce Prezes Zarządu)	3 205	3 205	0,14%	0,14%
Petrus Spee (W-ce Prezes Zarządu)	1 000	1 000	0,04%	0,04%
Tadeusz Wesołowski Wiceprzewodniczący Rady Nadzorczej ***	153 220	153 220	6,80%	6,80%
Andrzej Trznadel (Przewodniczący RN)	81 000	81 000	3,59%	3,59%
Andrzej Kierzkowski - Członek Rady Nadzorczej	26 221	26 221	1,16%	1,16%
Suma	**522 463**	**522 463**	**23,18%**	**23,18%**

*** Beneficjent rzeczywisty Augebit FIZ

Według stanu wiedzy Spółki w raportowanym okresie nie nastąpiły żadne zmiany w akcjonariacie.

XII. WSKAZANIE CZYNNIKÓW, KTÓRE W OCENIE EMITENTA BĘDĄ MIAŁY WPŁYW NA OSIĄGNIĘTE PRZEZ NIEGO WYNIKI W PERSPEKTYWIE CO NAJMNIEJ KOLEJNEGO KWARTAŁU

W perspektywie co najmniej kolejnego kwartału wyniki będą zależały głównie od następujących czynników:

- tempa postępu prac w poszczególnych programach badawczo-rozwojowych dotyczących przede wszystkim bardziej zaawansowanych projektów,
- skuteczności rozliczania wniosków o dofinansowanie bieżących programów badawczo-rozwojowych oraz złożonych wniosków końcowych,
- rozstrzygnięcia wniosków o przyznanie nowych grantów i dotacji, które Spółka składała na przestrzeni ostatnich kwartałów,
- postęp w poszukiwaniu potencjalnych partnerów z grona spółek biotechnologicznych i farmaceutycznych na wybrane programy wczesnej fazy, którzy mogliby zapewnić synergie dla działalności Emitenta.

Pozostałe czynniki zostały wskazane i omówione w pkt. II i V niniejszego raportu

XIII. ISTOTNE WYDARZENIA, KTÓRE NASTĄPIŁY PO OKRESIE, KTÓREGO DOTYCZY RAPORT

Po okresie objętym niniejszym raportem, do dnia publikacji nie wystąpiły żadne istotne wydarzenia mające wpływ na działalność Spółki.

XIV. OŚWIADCZENIE ZARZĄDU DOTYCZĄCE INFORMACJI ZAWARTYCH W NINIEJSZYM RAPORCIE

Zarząd Pure Biologics S.A. oświadcza, że według jego najlepszej wiedzy, skrócone sprawozdanie finansowe Spółki zawarte w raporcie za trzeci kwartał 2022 r. oraz dane porównywalne sporządzone zostały zgodnie z przepisami obowiązującymi Spółkę, oraz że informacje dotyczące działalności Spółki w okresie objętym raportem przedstawiają prawdziwy obraz rozwoju i osiągnięć oraz sytuacji Pure Biologics S.A.

Dokument podpisany przez Filip Jan Jeleń
Data: 2022.11.15 12:04:04 CET

Filip Jan Jeleń

Prezes Zarządu

Dokument podpisany przez ROMUALD HARWAS
Data: 2022.11.15 11:55:50 CET

Romuald Apollo Harwas

Wiceprezes Zarządu

Signed by / Podpisano przez:
Petrus Johannes Louis Spee
Date / Data: 2022-11-15 13:14

Petrus Johannes Louis Spee

Wiceprezes Zarządu

Wrocław, 15 listopada 2022 r.