

Sikte på avtal nästa år

Utdragna studier på väg mot start

Active Biotech har utsett benmärgssjukdomen myelofibros till bolagets nya huvudområde. Två kliniska samarbeten med akademiska institutioner har i långsam takt börjat förbereda behandling av patienter med bolagets substans tasquinimod.

Studierna ska tillsammans inkludera 53 patienter och förväntas pågå i totalt 4–5 år, men eftersom de är öppna, alltså icke-blindade, kan preliminära resultat kontinuerligt redovisas, möjligen redan under 2026.

Bolaget hoppas att den amerikanska studien ska börja behandla en första patient i år. Den europeiska studien, som bedrivs av det holländska HOVON-nätverket, räknar med att det kan ta upp till 2,5 år innan alla 20 patienter är inkluderade.

Jakt på licensavtal för ögonprojekt

Bolagets andra helägda projekt, laquinimod, utvecklas för att behandla en inflammatorisk ögonsjukdom. Under föregående kvartal publicerades första data från en pågående fas 1-studie med laquinimod ögondroppar. Resultatet visade att ögondropparna togs upp i den främre delen av ögat och att tillräckliga mängd distribuerades till den bakre delen, där substansen ska behandla ett inflammatoriskt tillstånd, så kallad icke-infektiös bakre uveit.

Slutresultat kan presenteras under nästa år och bolaget hoppas efter det kunna hitta en partner som tar ansvar för att genomföra en proof-of-concept studie på patienter med den sällsynta ögonsjukdomen.

Motiverat värde sänkt av nyemission

Styrelsen har föreslagit en nyemission som vid full teckning tillför kassan ca 34 miljoner kronor efter transaktionskostnader. Emissionen kan utökas med sju miljoner kronor i en övertilldelningsoption. Vi antar i dagsläget att antalet aktier i bolaget ökar med 200 procent till 1,1 miljard, en effekt av den låga teckningskursen 5 öre per aktie.

Den kraftiga utspädningen leder till att motiverat värde sänks till 57 öre från 1,3 kr. I värderingen ligger en 70-procentig chans för att ett licensavtal om laquinimod ingås under nästa år.

Active Biotech

Rapportanalys

Datum 29 oktober 2024
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Michael Shalmi
VD Helén Tuveesson
Noteringsår 1997
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACTI
Aktiekurs, kr 0,4
Antal aktier, milj. 362
Börsvärde, mkr 145
Kassa, mkr 7

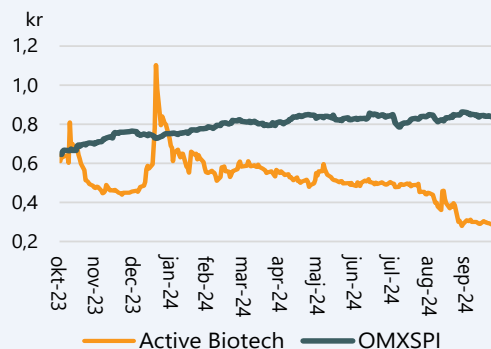
Motiverat värde

0,57kr

Webbplats

www.activebiotech.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Omsättning, riskjust.	0	0	28	38
Operativa kostnader	-46	-40	-40	-45
Nettoresultat	-46	-40	-12	-8
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,2 kr	0,0 kr	0,0 kr
Likvida medel	36	31	19	51
Nyemission	43	36	0	40

Källa: Bolaget, Analysguiden

Ögonprojekt visar lovande första data

Active Biotech meddelade i september ett första delresultat från bolagets studie av biodistribution för laquinimod ögondroppar. Studien visade att substansen tog sig genom hornhinnan och distribuerades till ögats bakre del. Resultatet är baserat på de tre första deltagarna som har behandlats på lägsta dos, 0,6 mg per dag under två veckor inför ögonkirurgi. Studien går vidare med att testa två högre doser, vilka med all sannolikhet ska kunna upprepa det bioanalytiska resultatet från den lägre dosen.

Patienter som inkluderas i studien har blivit godkända för att genomgå ögonkirurgi, vitrektomi, direkt efter studien. Vitrektomi innebär att ögats glaskropp avlägsnas från ögonhålan, ofta för att hantera en sjuk eller skadad näthinna. Näthinna är belägen i ögats bakre del och kirurgen kan använda glaskroppsvävnad för att mäta halten av laquinimod. Halten mäts också i deltagarnas blod.

I den första, öppna delen av studien fick tre deltagare två ögondroppar, motsvarande 0,6 mg laquinimod, under fjorton dagar inför schemalagd ögonkirurgi. På samma sätt ska doserna 1,2 mg och 1,8 mg testats på antingen tre eller sex deltagare, beroende på om någon misstanke om biverkan dyker upp. Som en anekdot meddelade bolaget också att en av de tre första patienterna led av en inflammation i den främre delen av ögat och visade tydlig anti-inflammatorisk reaktion efter behandling med laquinimod.

De uppmätta nivåerna av laquinimod i ögats bakre del i glaskroppen var i samma storleksordning som tidigare studier på patienter med multipel skleros visat vara terapeutiskt relevanta koncentrationer. I MS-studierna gavs laquinimod 0,6 mg i tablettform och hade mycket god biotillgänglighet. Vi spekulerar i att biotillgängligheten över ögats hornhinna och glaskropp inte är lika god, därav de något högre doseringarna i kommande grupper.

Studien leds av Stanford-läkare

Studien genomförs vid Byers Eye Institute vid University of Stanford, USA, och prövningsledare är Quan Dong Nguyen, professor i oftalmologi, medicin och pediatrik. Studien står inte upptagen på hemsidan hos Stanford University School of Medicine, vilket kan bero på dess begränsade storlek. Clinicaltrials.gov anger att tolv patienter ska inkluderas medan Active Biotech anger antalet till femton.

Bolaget skriver att signifikanta koncentrationer av laquinimod uppmätts såväl i glaskroppen som i främre kammарvätskan vid provtagning under operation. Detta positiva fynd stöder tesen att laquinimod i droppformulering tas upp genom hornhinnan och sclera och sprider sig till den främre kammaren och vidare till de bakre delarna av ögat, trots ögats vätskefyllda och komplexa miljö. Det kliniska testet är baserat på resultat som tidigare erhållits i kanin.

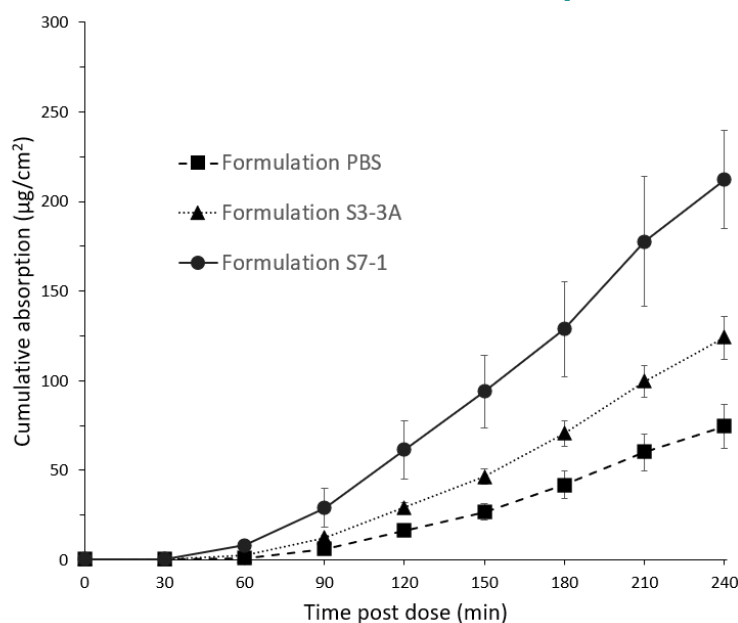
Stanford-studiens första del utgörs av säkerhetstestet av de tre olika dosstyrkorna. I den andra delen av studien ska sex patienter randomiseras till två okända doser av ögondroppar. Slutresultat från studien förväntas senare i år eller under början av 2025. I bolagets Q2-rapport talades om slutresultat före innevarande års utgång.

Utökat patent förlänger exklusivitet

I bolagets nyligen publicerade EU-patent 4 312 986 skriver forskarna att biodistribution av aktiva substansen över hornhinnan (corneal barrier) till de bakre delarna av ögat är förknippat med stora utmaningar. Hornhinnan är en komplicerad vävnad som består av olika fack med varierande fett- och vattenlöslighet.

Patentdokumentet visar bland annat hur formuleringen av laquinimod succesivt passerar genom hornhinnan på de kaniner som studerats och även genom hornhinna från kor. De är oklart för oss hur det nya patentet skiljer sig från tidigare produktpatent som bolaget har tagit upp i årsredovisningen och som löper ut fram till 2033. Det nya EU-patentet sträcker sig till 2042, en avsevärd förlängning jämfört med tidigare.

Akkumulation av substans i hornhinna på ko



Laquinimods EU-patent 4 312 986

Grafen ovan är hämtad ur det nyligen godkända formuleringspatentet för laquinimod. Den visar ackumulation av aktiv substans över en hornhinna från ko in vitro med hjälp av tre olika formuleringsmetoder. Graferna visar att formuleringen klarar att sig igenom den hårda vävnaden.

Söker partner för investering i fas 2-studie

Active Biotech skriver att bolaget efter den pågående studien vill hitta en partner som kan genomföra en fas 2-studie. I Analysguidens basscenario har vi inkluderat att bolaget får en betalning på 28 MSEK efter ett licensavtal under nästa år. Siffran är en 70-procentig riskvägning av en upfront-betalning på 4 MUSD, en relativt låg upfront som vi motiverar med att projektet ännu inte har nått proof-of-concept på patienter med icke-infektiös bakre uveit.

Denna betalning skulle kunna rädda bolaget från att utföra ytterligare en nyemission med kraftig utspädning under nästa år. Däremot pekar vårt scenario på att det är dags för påfyllning av nytt kapital under 2026.

Icke-infektiös uveit är ett samlingsnamn för inflammationer i ögats druvhinna (uvea). Hit räknas iris, ciliarkropp och åderhinna. Sjukdomen uppvisar symtom som ögonsmärta, rodnad, flytningar och fotofobi, och är erkänd som en ledande orsak till blindhet om inte behandling sätts in i tid. I dagsläget är behandling med inflammationsdämpande kortikosteroider en grundsten i behandling av NIU. När patienterna inte svarar på kortikosteroider, eller har svårighet att tolerera dessa, används i andra hand biologiska preparat som rituximab och adalimumab.

Försök med att hitta nya och mer effektiva immunomodulerande behandlingar, däribland laquinimod, pågår i olika skeden.

Stegvis start i myelofibros-studier

Active Biotech räknar med att starta två tasquinimod-studier i år på patienter med olika former av myelofibros (MF), en ovanlig cancerform som bryter ned benmärgen till fibrotisk vävnad. Nedbrytningen leder bland annat till negativa konsekvenser för blodbildning och mjälte. Ledningen har pekat ut denna sjukdom som bolagets nya fokus för tasquinimod.

Båda studierna är prövarledda, alltså huvudsakligen finansierade av akademiska center, vilket innebär att Active Biotech har begränsat inflytande på utformning och utförande. Den amerikanska studien drivs av MD Anderson i Houston, Texas, en ledande cancerklinik i USA. Den europeiska studien leds av HOVON, ett nätverk av cancerkliniker i Holland och Tyskland. Holländska Oncode Institute är huvudsaklig sponsor för kostnaderna i HOVON-studien. Däremot har Active Biotech möjlighet att kontinuerligt följa utfallet eftersom studierna inte är blindade.

MD Anderson angav i augusti att studien hade öppnat för inklusion av patienter men har i dagsläget inte behandlat den första patienten. Studien ska totalt inkludera trettiofyra patienter med olika former av MF. Den förväntas pågå i flera år med ett slutresultat planerat till 2029. Under perioden fram till 2029 kommer Active Biotech ha möjlighet att presentera interimanalyser, så kallat futilitetstest. Även prövningsledare och läkare har möjlighet att kommunicera viktiga delresultat.

Prövningsledare vid MD Andersson är Lucia Masarova som redan bedriver ett flertal kliniska studier på olika blodcancerformer. Prövningsledare (principal investigator) i den holländska studien, döpt till TasqForce, är dr Peter te Boekhorst. Utöver principal investigator har studien även en lead investigator, dr Rebekka K Schneider, som publicerat de artiklar om tasquinimods verkningsmekanismen som legat till grund för HOVONs beslut att starta studien.

Båda studierna blir långdragna och vi förväntar oss en första preliminär interimanalys av terapeutisk effekt tidigast under 2026. HOVON-studiens protokoll anger 2,5 år som tidsrymd innan alla tjugo patienter startat behandling. Det motsvarar alltså en rekryteringstakt på mindre än en patient i månaden, vilket förklaras av att myelofibros är en ovanlig sjukdom och att endast en viss grupp av denna population kan inkluderas i de planerade studierna.

Första delresultat kan dröja till 2026

I ett konservativt scenario tror vi att första interimanalys i USA-studien kan dröja till 2026. MD Anderson är en av de största och mest besökta cancercentren i USA men också det enda som ska sköta rekrytering av alla trettio tre patienter, vilket talar för ett långsamt rekryteringsförlopp även i denna studie. Förhoppningsvis kan något mer än en patient per månad rekryteras.

Studien (NCT06327100) är en icke-randomiserad och oblindad fas 2-studie på patienter med tre former av myelofibros: primär myelofibros (PMF), post-polycythemia vera myelofibros (post-PVMF) och post-essential thrombocytosis myelofibros (post-ET MF). De två senare formerna anses vara mer långsamt fortskridande former, men variationen för enskilda patienter är stor. Om förloppet inte bromsas i tid kan sjukdomen övergå i en mer dödlig form av blodcancer, akut myeloid leukemi (AML)

Två studiearmar inkluderade i USA-studien

Patienter som uppfyller en lång rad av kriterier delas in i två grupper i USA-studien. En grupp utgörs av deltagare som inte längre svarar på eller får försämrade blodvärden vid behandling med JAK-hämmaren ruxolitinib (Jakafi, Incyte Pharmaceuticals), det läkemedel som är standardbehandling när patienten inte längre har möjlighet till benmärgsoperation. Dessa deltagare, som riskerar ett snabbt negativt förlopp, ska behandlas med tasquinimod monoterapi.

Den andra gruppen som ska inkluderas i studien utgörs av patienter som får behandling med ruxolitinib men inte svarar tillräckligt väl. En daglig dos av tasquinimod ska läggas till under upprepade behandlingscykler om 28 dagar. Primärt effektmått i studien anges som objektivet tumörsvår (ORR) efter sex cykler av tasquinimod-behandling. Bland sekundära effektmått märks duration av behandlingssvar, effekt på benmärgsfibros och mätning av biomarkörer.

HOVON-studie omfattar en grupp

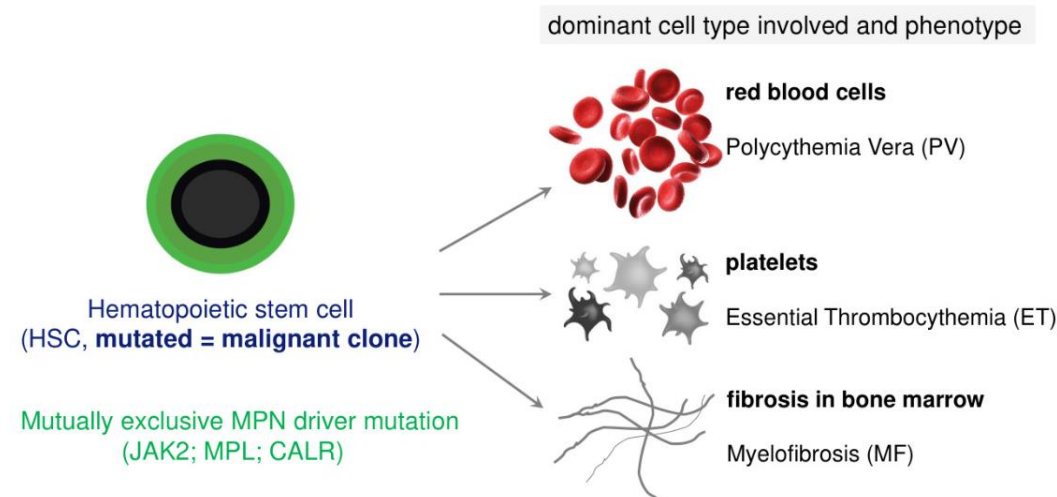
HOVON-studien är en fas 1/2a-studie. Studien startar med en inledande säkerhetsvärdering på sex patienter och ska sedan gå vidare med ytterligare fjorton patienter. Alla tjugo patienter ska utvärderas på effekt efter sex cykler av tasquinimod-behandling, en tidsrymd på 24 veckor. Primärt effektmått är reduktion av mjältens storlek, ett vanligt kliniskt mått vid studier på MF-patienter.

Studien är prövarledd av ett holländskt nätverk av cancerkliniker, HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Lead investigator Dr Rebekka Schneider-Kramann beskrev i Actives årsredovisning två målsättningar; dels validera den sjukdomseffekt på myelofibros som hon redovisat i djurmodeller, dels fördjupa förståelsen av substansens verkningsmekanism i den mikromiljö i benmärgen där sjukdomen bryter ut.

Principal investigator Dr Peter te Boekhorst vid Erasmus Medical Center, Rotterdam, är ordförande för den kommitté inom HOVON som är specialiserad på kronisk myeloid leukemi och myeloproliferativa neoplasier (CML-MPN). HOVON samarbetar

med ytterligare ett holländskt nätverk, cancerinstitutet Oncode, som står för huvuddelen av finansieringen av studien efter det avtal som Oncode ingick med Active Biotech i februari 2022.

Klassificering myeloproliferativa neoplasmer (MPN)



Källa: Rebekka Schneider-Kramann; audiocast, december 2023

Prövningsavtal med HOVON på plats

Ett prövningsavtal med HOVON är på plats sedan en längre tid och parterna inväntar godkännande från europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA. Utöver detta ska lokala etiska kommittéer godkänna studiedesign.

En möjlig kommunikation i närtid är att studien har godkänts av europeiska läkemedelsverket EMA. Därefter kan inklusion av cancerkliniker och screening av potentiella deltagare starta. HOVON har tillgång till ett stort antal cancerkliniker i Holland, Tyskland, Belgien och Luxemburg.

NeoTX drar ned på aktivitet

Vi noterar att samarbetspartnern NeoTX tidigare i år avslutade en av sina tre kliniska studier med naptumomab estafenatox (NCT05894447), det fusionsprotein som Active Biotech licensierade till NeoTX under 2016. Som orsak till avbrottet anges otillräcklig finansiering. NeoTX befinner sig som många forskningsbolag i tidigt skede i ett svårt finansiellt läge och vi är osäkra på hur bolagets långsiktiga finansiering ser ut.

Den avbrutna studien hade inte kommit i gång med rekrytering av patienter. Vi ser en risk att denna brist på finansiering spiller över även på en av de andra studierna, där NAP kombineras med durvalumab inom olika solida tumörer. Studien sker i samarbete med AstraZeneca vilket borde innebära att finansiering kan säkras om kliniska data är uppmuntrande. Vi uppfattar att planen är att gå vidare med en expansionskohort på högsta tolererade dos, men att denna fas ännu inte har påbörjats.

På clinicaltrials.gov anges studien vara stängd för ytterligare rekrytering. Totalt ska studien innehålla 60 patienter. I februari i år sköts tidpunkt för slutredovisning av studien upp till oktober 2026 från att tidigare indikerat maj 2025.

I maj presenterade NeoTX också data från studien med NAP i kombination med docetaxel (NT-NAP-102-1). Av trettioåtta inkluderade patienter, som inte längre svarade på behandling med checkpoint-hämmare, kunde avläsning göras för trettio två. För fem av dessa patienter noterades ett objektivet tumörsvar (ORR). I två av fallet anges svaret som obekräftat, vilket möjligen tyder på att en andra avläsning inte kunde göras.

En ORR på sexton procent är sannolikt för lågt för att bolaget ska gå vidare med fortsatt utveckling av ett preparat för lungcancerpatienter som inte längre svarar på immuno-onkologisk checkpoint-hämning, ett svårbehandlat område med stor konkurrens.

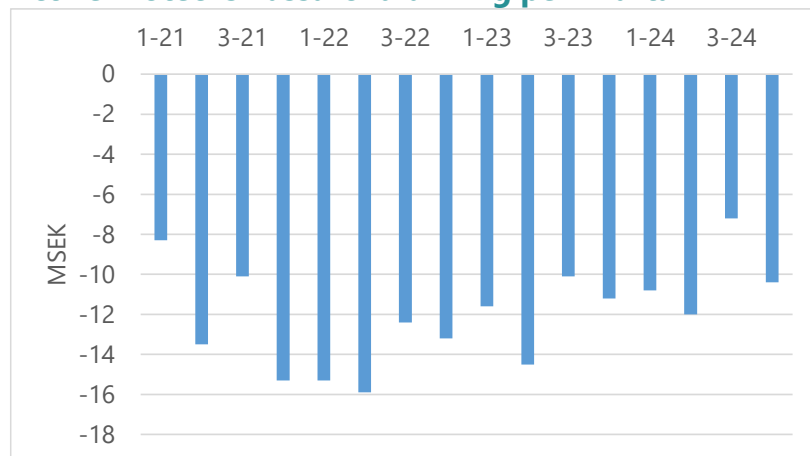
Finansiell diskussion och basscenario

En extra bolagsstämma i Active Biotech har beslutat att genomföra en nyemission om ca 724 miljoner nya aktier, som ska bidra netto med ca 34 miljoner kronor till bolagets kassa. Kassen vid utgången av tredje kvartalet var 6 miljoner SEK, vilket inte täcker den kassaförbrukningen som bolaget stadigt visat upp under ett kvartal.

En gammal aktie ger rätt att teckna två nya aktier till en kurs på 5 öre. Emissionen är förstås kraftigt utspädande och vi antar tills vidare att alla aktier tecknas men lägger inte in de extra 140 miljoner aktier som kan bli resultatet av den tilldelningsoption som också föreslagits.

Den stora utspädningen av låg teckningskurs samt ett års senare lansering till 2031 av tasquinimod mot myelofibros leder till att bolagets värde per aktie dras ned till 0,58 öre från tidigare 1,3 kronor.

Active Biotechs kassaförbrukning per kvartal



Källa: Bolagets rapporter, Analysguidens prognoser

Summering av projektvärden i basscenario

	SEK per aktie*	Totalt värde (MSEK)	Utslaget på antal aktier (mln)	Sannolikhet godkänt	Sannolikhet att nå fas 3	Toppförsäljning (MUSD)	WACC
Laquinimod		162	0,14	11%	25%	568	17%
Tasq (myelofibros)*		295	0,26	8%	25%	954	17%
Tasq (MM)		118	0,11	5%	14%	1 500	17%
Naptumomab		76	0,07	6%	23%	828	17%
Administration		-10	-0,01	100%			
Summa	0,57	641	1122 mln aktier vid utgången av 2026				

*) Ca 1/3 av underskottsavdrag på brutto 3,4 mdr kr är taget i anspråk

Nuvarande aktier antal, mln 361,7

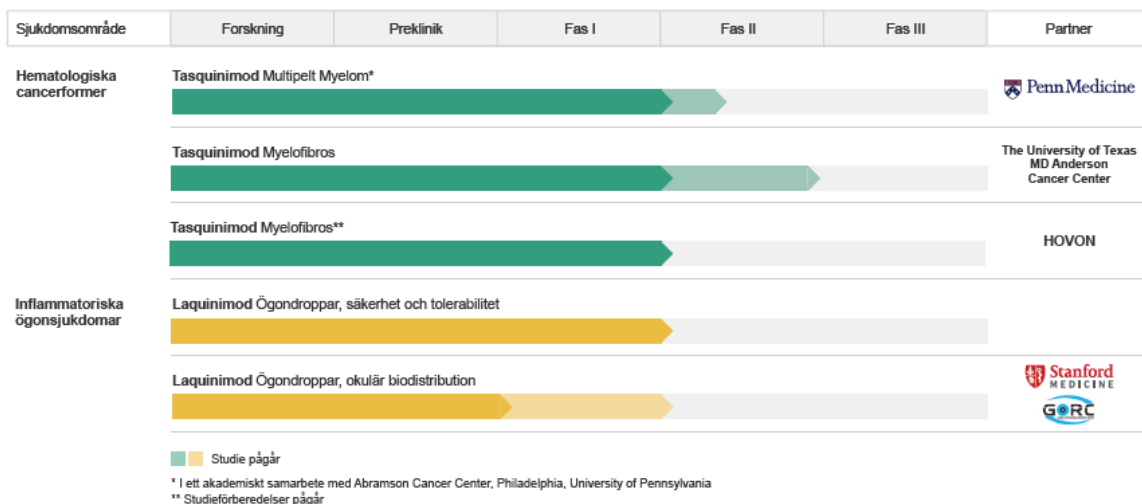
Analysguidens prognoser och antaganden

Vi spekulerar i att intäkter från ett licensieringsavtal för laquinimod är möjliga i slutet av nästa år. Med tanke på att projektet inte dokumenterats i en proof-of-concept studie i fas 2 räknar vi med ett "baktungt" avtal med en initial betalning på 4 MUSD. Vi sätter en 70-

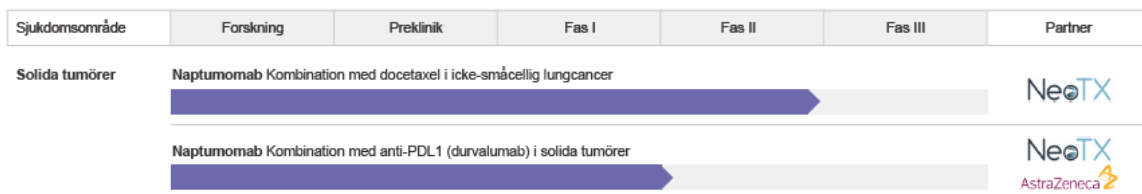
procentig sannolikhet för att ett avtal ingås under 2025, vilket förutsätter ett positivt utfall i Byers-studien samt att partnererna kan enas kring kommersiella detaljer. De nyligen publicerade resultatet från de första tre deltagarna i studien är därför ett gott tecken.

Active Biotechs projektportfölj

HELÄGDA PROJEKT



LICENSIERADE PROJEKT



Källa: Active Biotechs delårsrapport

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p	2031p	2032p	2033p	2034p	2035p
Utvecklingskostnader, Mkr	14	12								
Försäljning, USDm						92	186	375	568	478
Antal patienter, målmarknad					125 000	125 000	125 000	125 000	125 000	125 000
Antagen andel					0%	5%	10%	20%	30%	25%
Pris/behandling, USD					14 568	14 714	14 861	15 010	15 160	15 312
Milestones, USDm	194 totalt	4	0	15	0	50	0	50	0	25
Royalty, USDm	9%	0	0	0	0	8	17	34	51	43
Sannolikhet för godkänt	11%									
Riskjustering	100%	70%	25%	25%	11%	11%	11%	11%	11%	11%
Riskjust intäkter, SEKm	-7	28	0	37	0	64	18	92	56	75
WACC	17%	28	0	23	0	21	4	18	10	11
Nuvärde, SEKm	162									
Utspätt per aktie	0,1									
Antal aktier, mln	1122	efter nyemissioner 2024-26 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2027								
Nuvarande antal aktier, mln	362									

Tasquinimod, PMF	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p	2031p	2032p	2033p	2034p	2035p
Utvecklingskostnader, Mkr	13	18	18							
Försäljning, USDm						200	500	945	954	964
Antal patienter, målmarknad				12 299	13 439	13 842	14 258	14 685	14 685	14 685
Antagen andel				0%	10%	20%	30%	30%	30%	30%
Pris/behandling, USD				202 000	208 121	210 202	212 304	214 427	216 571	218 737
Milestones, USDm	340 totalt	0	15	0	75	0	0	100	0	100
Royalty, USDm	12%	0	0	0	34	70	109	113	114	116
Sannolikhet för godkänt	8%									
Riskjustering	100%	25%	25%	25%	8%	8%	8%	8%	8%	8%
Riskjust intäkter, SEKm	0	0	38	0	87	56	87	171	92	173
WACC	17%	0	0	27	0	34	19	25	42	31
Nuvärde, SEKm	295									
Utspätt per aktie	0,3									
Antal aktier, mln	1086	efter nyemissioner 2024-26 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2027								
Nuvarande antal aktier, mln	362									

Naptumomab	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p	2031p	2032p	2033p	2034p	2035p
Försäljning, USDm					0	492	828	1 171	1 352	1 024
Antal behandlingar				0	0	6 000	10 000	14 000	16 000	12 000
Pris/behandling, USD		77 273	78 045	78 826	81 214	82 026	82 847	83 675	84 512	85 357
Milestones, USDm	70	0	0	0	5	0	40	0	0	0
Royalty, USDm	11%	0	0	0	0	0	54	91	129	149
Totala intäkter, USDm		0	0	0	5	0	94	91	129	149
Sannolikhet för godkänt	6%									
Riskjustering	23%	23%	23%	7%	6%	6%	6%	6%	6%	6%
Riskjust intäkter, SEKm	0	0	0	3	0	45	43	61	70	53
WACC	17%	0	0	0	1	0	13	11	13	8
Nuvärde, SEKm	76									
Utspätt per aktie	0,1									
Antal aktier, mln	1122									
Nuvarande antal aktier, mln	362									

Analysguidens prognoser

Appendix –

Fortsatt arbete med patentskydd

Arbetet med att stärka patentskyddet kring tasquinimod och laquinimod har fortgått under 2024. Denna aspekt av bolagets båda helägda substanser är central för att skapa kommersiellt värde i projekten eftersom de ursprungliga substanspatenten redan har löpt ut.

I årsredovisningen för 2023 tar bolaget upp fem olika patent på tasquinimod som är inlämnade för ansökan och som, om de godkänns, skulle förlänga patentskyddet till 2041–42. I dagsläget löper godkända tilläggsopatent ut 2035–36. I den förra årsredovisningen angavs tre nya ansökningar, vilket pekar på att bolaget har gjort ytterligare ansträngningar på området.

Bland de strategiskt viktiga patenten och patentansökningarna ingår användning av tasquinimod vid behandling av blodcancerformerna myelofibros, multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom.

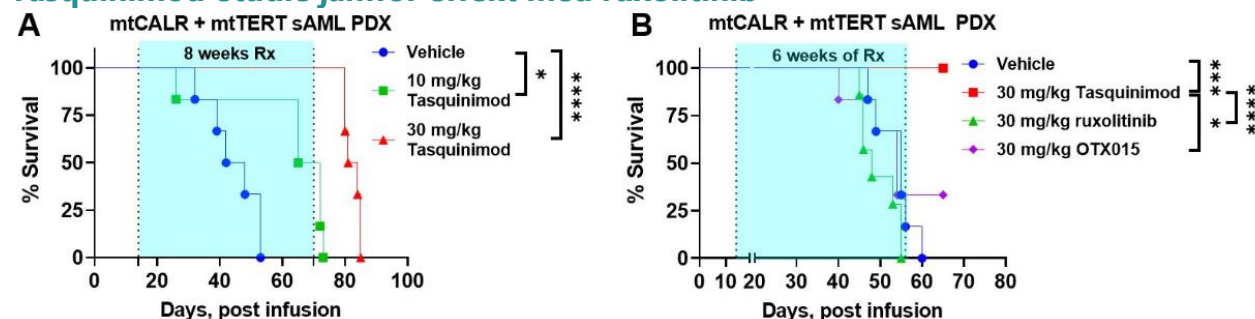
Laquinimod skyddas i nuläget av tretton patent och patentansökningar, varav ett beviljat patent sträcker sig till 2042.

Prekliniska data på PMF

Under den årliga kongressen för American Society of Hematology i början av december presenterades två prekliniska studier på tasquinimod. Ett forskarlag från MD Anderson Cancer Center i Texas testade tasquinimod i musmodeller baserade på grafter från patient med benmärgscancer. I en modell för myelofibros och akut myeloid leukemi visade tasquinimod en positiv effekt på överlevnad både jämfört med det ledande MF-preparatet ruxolitinib och BET-hämmaren birabresib, en föregångare till pelabresib.

Tasquinimod beskrivs av forskarna som en immunomodulator av alarmin S100A9, ett proinflammatoriskt protein, som uppreglerar en rad olika cancerdrivande receptorer, t ex TLR-4.

Tasquinimod-studie jämför effekt med ruxolitinib



Källa: American Society of Hematology, 2023

I grafen A jämförs två doser av tasquinimod med placebo (vehicle) under en åtta veckors behandlingsperiod. Den högre dosen av tasquinimod visar i denna musmodell ca 20 dagar längre överlevnad än placebo för gruppens sista djur och ca 10 dagar längre överlevnad än den lägre dosen av tasquinimod. Grafen B jämför den höga dosen av tasquinimod med två andra MF-behandlingar i likadana doser, det

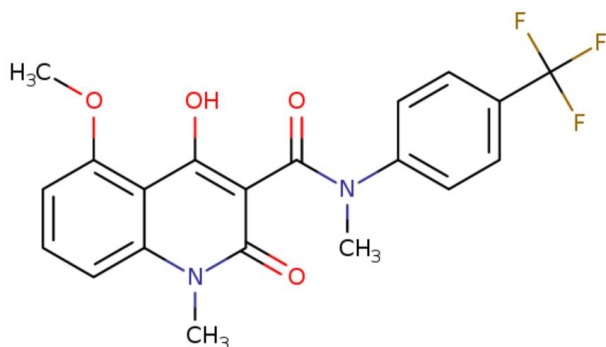
ledande preparatet ruxolitinib och läkemedelskandidaten OTX015 (birabresib). Båda dessa grupper registrerar en snabbt fallande överlevnad för mössen redan under behandling medan grafen för tasquinimod inte visar några avlidna exemplar, vilket är uppseendeväckande. Vi tolkar också grafen som att placebogruppen (vehicle) hade likande överlevnad som de aktiva grupperna med ruxolitinib och OTX015.

MD Anderson Cancer Center, där forskarna bakom studien verkar, planerar nu tillsammans med Active Biotech, att inleda en studie på PMF-patienter under 2024.

Tasquinimod mot blodcancer

Tasquinimod är Active Biotechs andra immunmodulerande småmolekyl, som är avsedd att ges i tablettform. Liksom för laquinimod innefattar verkningsmekanismen modulering av funktionen hos myeloida immunceller i benmärgen vilket resulterar i att de tumörupprätthållande signalerna från tumörmikromiljön i benmärgen blockeras. Tidigare prekliniska försök med tasquinimod har också visat att substansen hämmar utvecklingen av blodkärl i tumörens mikromiljö, vilket bidrar till att bromsa tumörens tillväxt. Tasquinimods verkningsmekanism beskrivs därför som dubbel.

Skiss över tasquinimods kemiska struktur



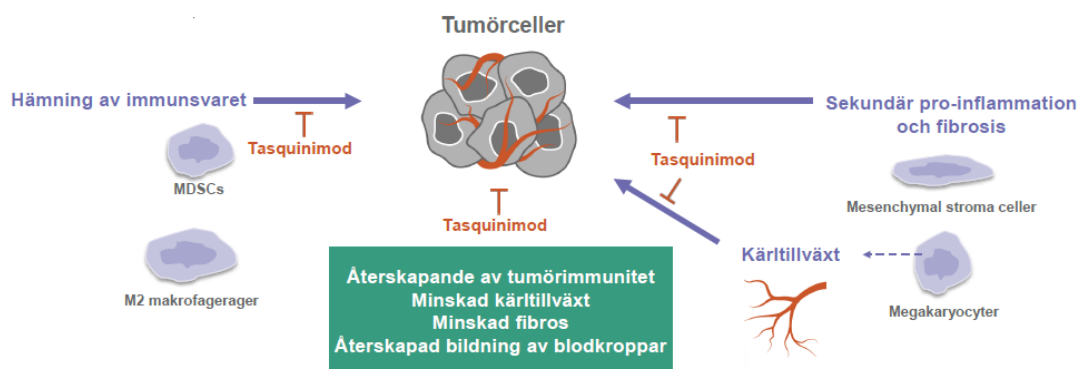
Källa: Active Biotech

Även tasquinimods säkerhet är väl dokumenterade i tester på mer än 1 500 patienter, motsvarande mer än 650 behandlingsår. Substansen har tidigare utvecklats för behandling av prostatacancer och har visat så kallat kliniskt 'proof-of-concept' genom betydande progressionsfri överlevnadsgrad i kemoterapi-naiva patienter med metastaserad prostatacancer.

Långdragen studie att vänta

Med tanke på sjukdomens sällsynthet och att de patienter som ska inkluderas utgör en undergrupp förväntar vi oss en mindre studie, möjligen med en dosgrupp. Fördelen för tasquinimod är att säkerhet och dosering redan är grundligt undersökt vilket kan minska behovet av en dosplaneringsfas. Vi uppskattar att minst 500 patienter insjuknar med MF i det aktuella geografiska området per år och att mindre än hälften av dessa kan vara aktuella att inkludera i studien.

Modell över tasquinimods verkningsmekanism



Källa: Active Biotech

Förseningar vanligt i PMF-studier

HO134 lämnades in för godkännande till en etisk kommitté (EC) den 20 februari 2018 och fick godkännande att starta (EC Approval) den 12 mars samma år. Första patient startade behandling 11 juli och studien var från början tänkt att nå utläsning i februari 2023 men har i dagsläget ännu inte redovisat slutresultat.

Det är svårt att dra slutsatser och jämföra förloppet i studier som har olika effektparametrar, men förseningen kan ändå ge en fingervisning om trögheten i genomförandet.

Traditionella effektmått för MF-studie

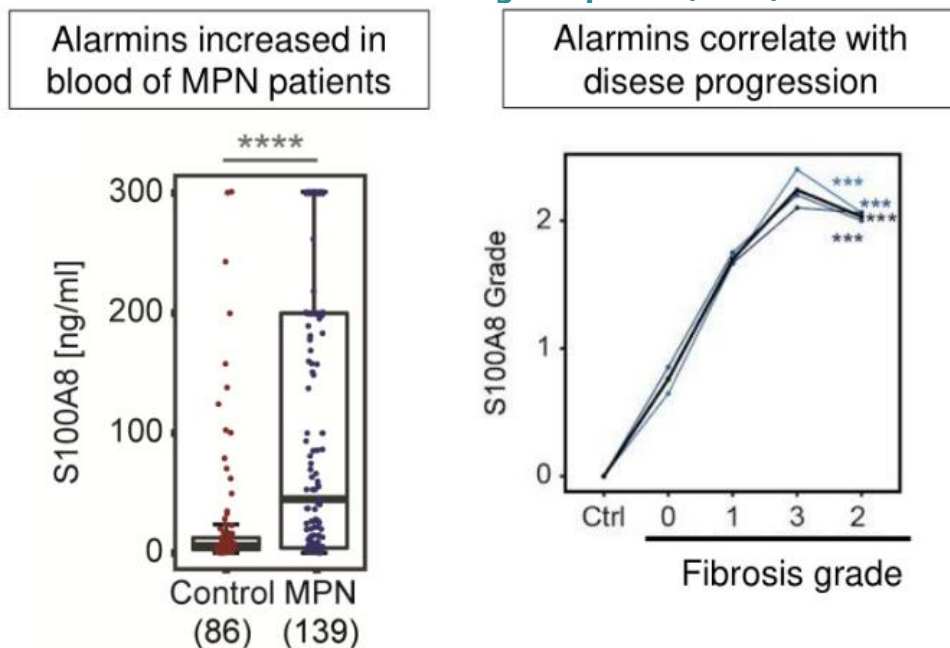
HOVON-studien ska undersöka effekten av tasquinimod både på mjältens volym och på bildandet av fibros i benmärgen. Vi räknar med att SVR (spleen volume reduction) kommer att vara primärt effektmått och att fibros blir sekundärt effektmått vid sidan av traditionella säkerhetsmått.

HOVON-studien innefattar en del som translationell och ska även undersöka möjliga biomarkörer, t ex alarmin S100A8 och S100A9, för potentiellt behandlings svar med tasquinimod. Det är känt att tasquinimod blockerar den pro-inflammatoriska signalen från alarmin-komplexet S100A8/S100A9, som bland annat anses vara pådrivande i den tidiga fasen av myelofibros. Komplexet verkar genom TLR-4 receptorn som finns på ytan av myeloida immunceller och stamceller. Tasquinimod har i tidigare cancerstudier visat att det blockerar både S100A9 och proteinet HDAC4 som har onkogen effekt i olika solida tumörer.

Oncode-institutet, som finansierar studien, argumenterar i ett pressmeddelande från 2023 att sjukdomsmodifierande behandlingar av typen tasquinimod, som kan förbättra blodvärden, förstora mjälte och benmärgsfibros, skulle möta ett stort medicinskt behov¹.

¹ www.oncode.nl/news/oncode-institute-enters-into-an-agreement-for-a-clinical-proof-of-concept-study,

Alarminer korrelerar med benmärgsneoplasm (MPN)



Källa: Leimkühler et al, Cell Stem Cell 2021

I diagrammet ovan till vänster visas att S100A8 ökade signifikant i blodprover från patienter med myeloproliferativa neoplasmer (MPN). PMF är den vanligaste sjukdomen inom MPN-gruppen. Diagrammet till höger visar att samma protein korrelerade signifikant med uppbyggnaden av fibrotisk vävnad i benmärgen hos fyra patienter.

POC vid jämförelser med historiska tal

Active Biotech anger MD Anderson-studien som proof-of-concept, alltså att studien ska kunna fastslå sjukdomsmodifierande effekt. Vi invänder att en POC-studie helst ska innehålla randomisering av en något större mängd av patienter till dels en aktiv grupp, dels en placebo-grupp. POC-studier brukar även vara blindade för att prövare och läkare inte ska veta om aktiv substans ges.

Det blir dock möjligt i kombinationskohorten i MD Anderson-studien att avläsa en direkt tasquinimod-effekt eftersom patienterna som inkluderas i denna grupp inte längre svarar på ruxolitinib. Dessa patienter har stått på stabil dos av ruxolitinib i tre månader när tasquinimod adderas i behandlingen. Eventuella tumörsvar i denna kohort bör därför kunna kopplas till tasquinimod.

I monoterapi-kohorten räknar vi med att prövningsledaren utgår från historiska tal för objektiva tumörsvar och utbredning av benmärgsfibros för att på så sätt bedöma sjukdomseffekt.

Medicinskt behov inom MF

Jämfört med multipelt myelom, där tasquinimod också dokumenteras, anser vi att det medicinska behovet av innovation kan vara större inom MF, som i dagsläget domineras av den äldre JAK-

hämmaren ruxolitinib och tre nyare substanser som på olika sätt också blockerar signalvägen JAK-STAT. Ruxolitinib (Jakafi, Incyte Pharmaceuticals) förväntas i år sälja för nästan tre miljarder USD.

Cirka hälften av personer med MF har en mutation av *JAK2-genen* i sina blodbildande celler. Mutant *JAK2* talar om för blodcellerna att de ska växa och dela sig även när kroppen inte ber om fler blodkroppar. Mellan 5 och 10 % av patienterna har en mutation i en annan gen som kallas MPL, vilket också påverkar JAK-signalvägen.

Forskarna lutar sig mot prekliniska data för tasquinimod som i musmodeller uppvisat positiv påverkan på blodvärden, benmärgsfibros, mjälte, inflammation och en möjlig stabilisering av sjukdomsutveckling. Vi tolkar möjligheten att reducera benmärgsfibros i den mer avancerade, blastiska fasen av myelofibros som en möjlig differentierande faktor för tasquinimod. Att bromsa sjukdomen i den accelererande slutfasen av myelofibros beskrivs som ett stort medicinskt behov.

Nya läkemedel på väg

Affärsaktiviteten inom myelofibros är hög. Vi tror att Novartis betalade 2,7 mdr EUR för Morphosys i huvudsak för att komma över MF-substansen pelabresib, som är klar att lämnas in för godkännande efter positiva fas 3-data. Vi ser också att Sobis bud på CTI Bioscience om 1,7 mdr USD i maj förra året indikerar stora långsiktiga värden för det godkända MF-preparatet Vonjo (pacritinib). Båda affärerna indikerar en stor vilja att delta i utveckling inom området och tasquinimods entré har i ett positivt scenario möjlighet att dra till sig en partner redan under 2025–26.

Nyligen har två JAK-hämmare, pacritinib och momelotinib, godkänts för behandling av patienter som inte längre svarar på ruxolitinib. Preparaten utmärker sig med att förbättra för patienter som har låga blodvärden, så kallad cytopenisk myelofibros, antingen i form av trombocytopeni eller anemi. Eftersom även dessa båda läkemedel verkar på JAK-signalen ser läkare ändå fortsatt risk för återfall och resistens med förkortad livslängd som resultat.

Läkemedel med andra verkningsmekanismer finns ännu inte på marknaden för myelofibros-behandling men kan vara på väg att godkännas inom kort. Ett preparat som kan påverka praxis inom de kommande åren är Morphosys BET-hämmare pelabresib som ännu inte är godkänd (se nedan)

I vår värdering av MF räknar med ett försäljningspris på 200 000 USD per årsbehandling tasquinimod. Som en jämförelse har Vonjo (pacritinib, SOBI Pharmaceuticals) ett listpris i USA på ca 240 000 USD före rabatter som tillkommer. Sannolikheten för att tasquinimod ska nå detta scenario med toppförsäljning om 950 miljoner USD år 2033 sätter vi till 8 procent, motsvarande de låga siffror som är typiska för cancerläkemedel. Siffran hade kunnat vara lägre om inte tasquinimods säkerhet varit förhållandevis väl belagt jämfört med de flesta andra cancerprojekt i tidiga kliniska faser.

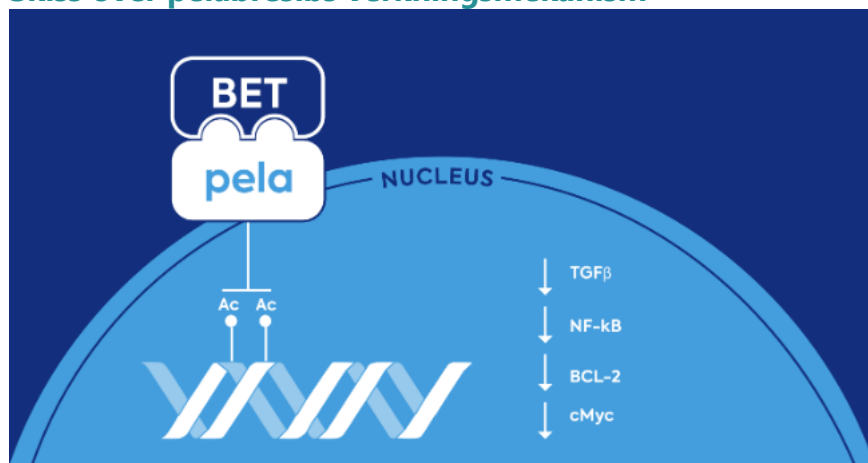
Ny BET-hämmare nära godkännande

Liksom inom de flesta andra cancerområden pågår en intensiv jakt på att hitta nya medel även mot primär myelofibros. Flera av projekten undersöker nya verkningsmekanismer för att komplettera de etablerade JAK-hämmarna, antingen när patienter inte längre svarar på first line-behandling eller i kombination med JAK-hämmare i nya patienter.

En grupp av läkemedelskandidater skjuter in sig på att hämma BET (Bromo-domain and Extra-Terminal domain), ett protein som reglerar drivkrafter för proinflammatoriskt cytokinuttryck och benmärgsfibros. Morphosys utvecklar BET-hämmaren pelabresib (CPI-0610) i kombination med ruxolitinib för patienter med primär myelofibros.

Resultat från en 430 patienters fas 3-studie (MANIFEST-2) presenterades i december. Kombinationen av pelabresib och ruxolitinib under 24 veckors behandling visade signifikant större minskning av mjältens volym jämfört med placebo och ruxolitinib (66 procent i aktiva armen visade minskning överstigande 35 procent för mjältvolymen jämfört med 35 procent i placebo-gruppen).

Skiss över pelabresibs verkningsmekanism



Källa: Morphosys hemsida

Ett av de sekundära effektmåten utgjordes av återbildande av den fibros som sjukdomen leder till i benmärgen. Fibrosens utbredning graderades på en skala från 0 (normal) till 3 (allvarligast) baserat på fibertäthet. I den aktiva armen uppnådde 38 % en förbättring av fibrosen med minst en grad på skalan jämfört med 24 procent hos gruppen placebo plus ruxolitinib. Samtidigt försämrades fibrosen med minst en grad hos en mindre andel av patienterna som fick pelabresib och ruxolitinib (16 % jämfört med 28 % med placebo plus ruxolitinib) vid 24 veckor. I fas 2 visade bolaget förbättring av benmärgsfibros hos 58 procent av patienterna, vilket är en effekt som utmärker pelabresib mot de befintliga preparaten.

Efter att fas 3-datan presenterades i december har den schweiziska läkemedelskoncernen Novartis lagt ett bud värt 2,7 mdr EUR på Morphosys. Budet antas reflektera värdet som Novartis knyter till pelabresib och implicerar att produkten blir en blockbuster, alltså när

en försäljning över 1 miljard USD. Pelabresib förväntas lämnas in för godkännande i Europa och USA i mitten av 2024.

Svårigheter inom MF-forskning

Flera tidigare försök har gjorts att ta fram MF-medel med alternativa verkningsmekanismer, bland annat med hämmare av olika former av histone deacetylase (HDAC), ett enzym som spelar en viktig roll vid genuttryck bland annat i tumörceller. Flera HDAC-hämmare har testats, som panobinostat (Farydak) och pracinostat, utan att visa övertygande resultat, trots att substanserna visat effekt i andra former av blodcancer.

Även tasquinimod har en effekt på ett av enzymerna i HDAC-familjen, HDAC4. Tasquinimods effekt på enzymet är modulerande (allosterisk), snarare än blockerande, och substansen verkar även via blockering av alarmin-komplexet. Det är effekten på alarmin-komplexet som pekats ut som avgörande i de prekliniska effektdata som presenterats.

PMF en sällsynt sjukdom

Primär myelofibros (PMF) är en sällsynt form av benmärgssjukdom som ingår i gruppen myeloproliferativa neoplasmer (MPN). Uppskattad årlig incidens av PMF i Europa är 0,4–1,3 fall per 100 000 personer, en så kallad *ultra rare indication*, vilket gett tasquinimod status som säriläkemedel i USA. Några av patienterna får i tidig skede behandling med benmärgstransplantation men vid ett mer framskridet skede återstår behandling med JAK-hämmare, som är en behandling med biverkningar och risk för terapiresistens.

Enligt TasqForces tidigare huvudprövare Rebekka Schneider-Kramann kan myeloproliferativa neoplasmer vara kraftigt underdiagnostiserade. Förekomsten kan vara så pass hög som 92–120 fall per 100 000 personer, enligt MPN Landmark Study, ett påstående som vi ännu inte kunnat bekräfta. En amerikansk studie från 2022 pekade på en årlig incidens i USA om 0,44 patienter per 100 000 vuxna invånare, vilket skulle motsvara ca 1 100 nya fall per år i USA. Femårsöverlevnad för patienter med primär myelofibros uppgår till ca 50 procent, vilket gör PMF till den mer aggressiva formen av myeloproliferativa neoplasmer. Andra mindre aggressiva former av kroniska myeloproliferativa benmärgssjukdomar är essentiell trombocytemi och polycytemi vera.

Schneider-Kramann vill kunna förbättra resultat som dagens godkända behandlingar visar på MF-patienter, t ex att krympa fibrotisk vävnad och sakta sjukdomens naturliga förlopp. Liksom i MD Anderson-studien räknar vi med en långsam rekrytering av patienter till HOVON-studien. HOVON har ännu inte registrerat studien på sin hemsida och vi är tveksamma till att första patient kan inkluderas så pass tidigt som under årets fjärde kvartal, vilket är bolagets målsättning.

Medicinskt behov inom myelofibros

Ett skäl till Active Biotechs nya fokus är det medicinska behov som bedöms finnas inom PMF. De patienter som inte kvalificerar för benmärgstransplantation är hänvisade till läkemedelsbehandling med JAK-hämmare eller hydroxikarbamid, en äldre substans.

Alternativen vid andra och tredje linjens behandling av multipelt myelom är mångfaldigt fler och baserade på flera olika verkningsmekanismer.

Inget av dagens godkända PMF-medel har visat effekt på benmärgsfibros, som är ett allvarligt symptom av sjukdomen. Dagens behandlingar är inriktade på att öka produktionen av röda blodkroppar (minska anemi) och minska mjältens storlek (splenomegali). Tasquinimod siktar in sig på att även minska förekomsten av benmärgsfibros, en effekt som substansen visat i prekliniska data, bland annat av Rebbekka Schneiders grupp i Leimkuhler et al 2021 och i presentation på EHA 2023.

I dagsläget finns fyra JAK-hämmare godkända för behandling av myelofibros, varav tre har tillkommit på senare tid. Marknaden domineras helt av ruxolitinib (Jakafi, Incyte Pharmaceuticals), som väntas sälja för ca 2,8 miljarder USD i år. Pacritinib godkändes nyligen av FDA och riktar sig särskilt till patienter med svår trombocytopeni, låga nivåer av blodplättar, ytterligare en allvarlig följd av PMF. CTI Biopharma Corp, som utvecklat pacritinib, köptes i maj upp av Stockholms-noterade särläkemedelsbolaget SOBI för 1,7 miljarder USD.

En stor andel av de patienter som behandlas med JAK-hämmare utvecklar snabbt resistens mot behandlingen. Dessutom kan patienternas dåliga blodvärden tvinga dem att avsluta behandlingen.

Effektsignal i multipelt myelom

Bolagets tidiga satsning inom multipelt myelom, som inte längre är utpekad som huvudområde, närmar sig långsamt en slutredovisning. Studien söker fortfarande patienter till den avslutande delen. Goda effektdata skulle stärka bolagets position inom det besläktade området myelofibros, men vi räknar inte längre med att ett avtal kan nås inom multipelt myelom, som redan har en lång rad av olika behandlingar godkända.

Sedan 2020 pågår en fas 1/2a-studie på tasquinimod i patienter som inte längre svarar på standardbehandling vid återfall i multipel myelom efter antikroppsbehandling. Standardbehandling utgörs av tre substanser: ixazomib, lenalidomid och dexametason, förkortat IRd.

Studien är fas 1/2a-studie på tasquinimod i patienter som inte längre svarar på standardbehandling vid återfall i multipel myelom efter antikroppsbehandling. Standardbehandling utgörs av tre substanser: ixazomib, lenalidomid och dexametason, förkortat IRd.

B2-delen påbörjades i september 2023. I juli 2024 meddelade Active Biotech att elva patienter hade doserats i B2-delen med kombinationen tasquinimod och IRd. Av dessa var 9 patienter refraktära mot den senaste PI+IMiD-kombinationen och förväntades därför inte svara på enbart IRd. Av dessa nio patienter visade tre klinisk nytta av tasquinimod +IRd: en med ett partiellt svar (PR) rapporterat tidigare och två med minimalt svar. Studien fortsätter att rekrytera patienter till del B2. Dessa resultat kommer att ge viktig information även för de nya hematologiska indikationerna med tasquinimod.

I A-delen fastställdes under 2022 1 mg/dag som tolererad maxdos efter en första vecka av förmedicinering på 0,5 mg/dag. Förmedicinering är en säkerhetsåtgärd för att minska risken för biverkningar, ett tillvägagångssätt som påminner om rutinen i tidigare studier med tasquinimod. Studien genomförs i samarbete med Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania.

Ny laquinimod-studie startar

I december 2023 tecknade Active Biotech ett samarbetsavtal om en klinisk studie av laquinimod med Global Ophthalmic Research Center (GORC) om en klinisk studie vid Byers Eye Institute, Stanford University, Kalifornien. Studien ska utvärdera om laquinimod ögondroppar (10 mg/mL topikal beredning) i tillräcklig mängd når ögats bakre kammare, en så kallad biodistributionsstudie. Svaret blir avgörande för fortsatt utveckling av ögondropparna mot sjukdomen bakre icke-infektiös uveit. Försökspersonerna kommer att doseras med ögondroppar före elektiv vitrektomi och därefter ska prover tas från glaskropp, främre kammарväska och blodplasma för att analyseras för koncentrationen. Active Biotech stödjer studien med studieläkemedel och relaterade kostnader.

Den första fas 1-studien, som redovisades 2023, utgjordes av friska deltagare medan Byers-studien ska inkludera upp till femton patienter med misstänkt eller konstaterad ögonsjukdom. Alla patienter står på tur för elektiv vitrektomi, en ögonkirurgi som innebär att ögats glaskropp och bakre delar undersöks, och vid behov tas bort.

Den inkluderade patientpopulationen utgörs alltså inte enbart av diagnosen bakre icke-infektiös uveit, den indikation som Active Biotech vill gå vidare med i samarbete med en kommersiell partner. Vi tolkar studien som ett sätt att ytterligare säkerställa farmakokinetik för laquinimod ögondroppar inför ett samarbetsavtal. Active Biotech har gjort klart att bolaget inte avser att inleda en fas 2-studie på egen hand.

Högre doser testas i nya studien

Studien startar med en öppen, icke-randomiserad doseskalering som ska pågå under två veckor före det kirurgiska ingreppet. Prover tas på koncentrationen av laquinimod i ögonvätska och bakre delar av glaskroppen. Tre olika dosnivåer ska testas: 0,6, 1,2 och 1,8 mg per dag. Studiens andra del utgörs av en randomisering av två av de dosnivåer som har studerats i första delen.

I den tidigare fas 1-studien på 54 friska frivilliga män testades laquinimod i enkel dos upp till 1,2 mg och upp till 0,6 mg/dag i upprepade doser under 21 dagar. Det innebär att den pågående i USA går tydligt högre i dosnivå för att öka möjligheten att påvisa laquinimods effekt på immunomodulering i de bakre delarna av ögat.

I den första kliniska studien, som presenterades på International Ocular Inflammation Society Meeting i Berlin i september förra året, noterades en övergående mild biverkan på högsta enkeldosen 1,2 mg i form av missfärgning från kontrastvätskan fluorescein. I ett annat fall drog sig en patient på upprepad behandling med 0,6 mg/dag ur studien efter huvudvärk, vilket klassades som en måttlig biverkan.

En viktig observation i studien var att blodtryck, hjärtfrekvens och vanlig blodkemi inte visade några signifikanta biverkningar från behandling med substansen.

NeoTX-data AACR 2023

NeoTX redovisade resultat på förra årets konferens för American Association for Cancer Research (AACR) i april. Bolagets fas 1-studie av kombinationen naptumomab estafenatox (NAP) och durvalumab, AstraZenecas antikropp mot checkpoint PD-L1, testades i en fas 1b-studie på en lång rad av solida tumörer. Totalt startade 59 patienter behandling i studien och vi tolkar den poster som bolaget presenterat som att 42 fullföljde två behandlingscykler utan att avbryta, t ex efter biverkningar.

Studien (NCT03983954) inleddes i slutet av 2019 och sker i samarbete med AstraZeneca. Patienterna är selekterade för antigen 5T4, som uttrycks rikligt på solida tumörer och är måltavla för fusionsproteinet NAP. Fyra av de 42 utvärderingsbara patienterna visade tumörrespons, två med fullständig respons. Detta motsvarar en svarsfrekvens på ca 10 procent, vilket är en måttlig siffra, men eftersom studien primärt testar säkerhet, och därför startade på låga doser, är svarsfrekvensen svår att uttala sig om.

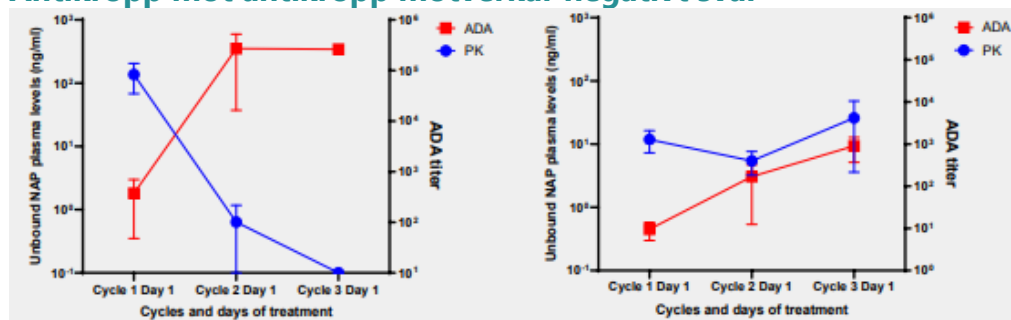
Det måttliga svaret kan förklaras av att 23 av alla patienter fick behandling på den dos som rekommenderas för en framtida fas 2-utvidgning (RP2D). Det framgår inte av presentationen om alla tumörsvår skedde på RP2D, vilket skulle få tumörsvaret att se bra ut. Det är också möjligt att antikroppar riktade mot läkemedlet har påverkat resultatet (se nedan). På den positiva sidan innehåller studien två fullständiga tumörsvår, Complete Response, en typ av reaktion som är ovanlig hos cancerpatienter i fas 1-studier.

I genomsnitt hade de 59 behandlade patienterna genomgått tre tidigare behandlingar (0–6), vilket motsvarar ett svårt cancertillstånd.

Behandling fordrar tillägg av extra antikropp

I den pågående studien har patienterna förbehandlats med tillägg av obinutuzumab, en immunhämmande antikropp, som gör att patienternas immunförsvår inte reagerar lika häftigt på injektionen med NAP. Behandling utan obinutuzumab verkar resultera i att ADA (antibody-drug-antibody) helt eliminerar NAP ur patientens blodbana.

Antikropp mot antikropp motverkar negativt svar



Källa: NeoTX, ACCR 2023 poster

I grafen ovan till vänster visas att nivåerna av NAP (blå kurva) i blodomloppet utplånas av ADA (röd kurva) under den tredje cykeln av behandlingen om obinutuzumab inte ingår. I grafen till höger visas att förbehandling med obinutuzumab ca två veckor före NAP-infusion motverkar neutralisering och håller NAP på terapeutisk nivå, trots närvaro av ADA.

Obinutuzumab (Gazyva, Roche) verkar genom att blockera signalerna från CD-20, som uttrycks på de antikroppsproducerande B-cellernas yta. Genom att blockera detta protein minskas B-cellens kapacitet att producera antikroppar, bland annat av ADA-typ. I ett senare skede av studien ändrades mängden av obinutuzumab till en dosering i stället för de två som föreskrevs från början i protokollet.

NAP- Ett fusionsprotein mot cancer

Immunterapi har fått en avgörande betydelse för cancervården de senaste åren och marknaden för immun-onkologi har vuxit kraftigt. Terapier som syftar till att dämpa immunhämning domineras av biologiska läkemedel som klassificeras som checkpoint-hämmare. Ledande preparat är Mercks anti-PD1-hämmare Keytruda, som sålde för 17 miljarder dollar under 2021 och väntas kunna närma sig 30 miljarder USD under kommande fem år. Utöver Keytruda finns ett flertal andra checkpoint-hämmare, som blivit godkända för behandling av olika solida tumörformer såsom malignt melanom, icke-småcellig lungcancer, huvud-halscancer, levercancer och livmoderhalscancer.

Men trots enorma framgångar med immunostimulerande checkpoint-terapier så är det fortfarande en utmaning för kroppens immunförsvar att hitta och känna igen tumörceller. Det avspeglas i att det är förhållandevis få patienter som svarar på behandling, och därför finns det ett behov av att optimera behandlingseffekten. Dessutom återfaller mer än hälften av de behandlade patienterna i tumörtillväxt inom 1–2 år, trots en initial respons hos patienten.

Naptumomab – Teknologi med lång historia

I Active Biotechs portfölj har sedan starten på 90-talet funnits projekt med benämningen tumörriktad superantigen-substans (Tumor Targeting Superantigen, TTS). Upphovet till denna teknologi går att söka hos bland andra Kabi Vitrum på sent 80-tal. Active Biotechs läkemedelskandidat naptumomab estafenatox (förkortat naptumomab), som licensierades till NeoTX Pharma under 2016, ökar immunförsvarets förmåga att upptäcka och styra immuncellerna till tumören. Kombinationsstrategier med naptumomab kan öppna för ytterligare potential hos befintliga terapier inom immunonkologiområdet, t ex checkpoint-hämmare.

Naptumomab-molekylen är en tumörriktad superantigen-substans i form av ett fusionsprotein, innehållande ett Fab-fragmentet från en antikropp fusionerat med ett bakteriellt fragment. Fab-fragmentet binder vid tumörantigenet 5T4, också kallat trophoblast glycoprotein, på tumörtytan. 5T4 uttrycks på många olika typer av solida tumörer. Naptumomabs bakteriella superantigen, den andra komponenten av molekylen, aktiverar T-celler som uppvisar en viss uppsättning T-celleceptorer.

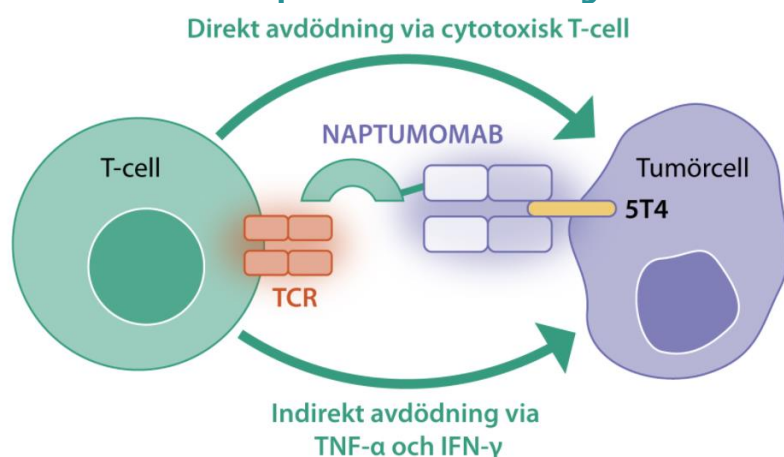
NAP är ett chimärt protein som består av ett superantigen (SAg) och en Fab (antikropps-fragment) som riktar sig mot det tumörantigenet 5T4. 5T4-antigenet är ett glykoprotein som är uppregerat i många olika tumörtyper och även närvarande på stamceller i benmärgen. Terapeutiska effekt sker genom aktivering, expansion och tumörinfiltration av SAg-bindande specifika T-celler.

Superantigenet har utformats speciellt för att selektivt binda endast den del av T-celler som uttrycker en viss sekvens på T-cellreceptorn, vilket ska dämpa eller undvika överstimulering av T-celler. Att underlätta specifik T-cellinfiltration i tumörmikromiljön anses vara ett effektivt sätt att övervinna resistens mot PD-L1-blockad.

Naptumomab kan därför sägas ha en dubbel verkningsmekanism:

- Ett antikroppsfragment som direkt binder vid en speciell antigen, 5T4, på tumörcellens yta och aktiverar cytotoxiska T-celler,
- En bakteriell peptid som fungerar som ett superantigen, som skapar en kraftig reaktion hos det naturliga medfödda immunförsvaret, inkluderande verktyg som TNF- α och IFN- γ .

Schematisk bild naptumomabs verkningsmekanism



Källa: Active Biotech

TTS-tekniken bygger på observationen att immunsystemet är mycket effektivare när det gäller att döda bakterier än cancerceller. Naptumomab täcker tumören med superantigen, ett bakteriederivat som därigenom framkallar ett antibakteriellt immunsvaret mot tumören. Förhoppningen är att metoden ska fungera även hos patienter som inte svarar på nuvarande immunterapimetoder, t ex anti-PD1 antikroppar. Genom att binda bakteriella strukturer till tumörytan skulle tekniken kunna omvandla ett svagt antitumoralt immunsvaret till ett uthålligt och långvarigt antibakteriellt immunsvaret.

Superantigener är en samling bakteriella och virala proteiner med potenta immunostimulerande egenskaper. De binder till stora molekyler av antigen-presenterande celler (APCs) och aktiverar en stor mängd av immunoreaktiva T-celler (lymfocyter). Dessa celler utgör endast 2–3 procent av alla T-celler hos friska personer men kan genom TTS öka till 30–40 procent av T-cellsbeståndet hos cancerpatienter. För att rikta en T-cellsattack mot tumörceller kopplade forskarna genetiskt tumörspecifika antikroppsfragment till

SAg Staphylococcal enterotoxin A (SEA). Fab-SEA fusion-protein är effektivt riktade till fasta tumörer och inducerat en T-cells-medierad utrotning av metastaser i djurmodeller.

Disclaimer

Aktiespararna, www.aktiespararna.se, publicerar analyser om bolag som sammanställts med hjälp av källor som bedömts tillförlitliga. Aktiespararna kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något finansiellt instrument. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren. Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning. Aktiespararna har i övrigt inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Aktiespararna har rutiner för hantering av intressekonflikter, vilket säkerställer objektivitet och oberoende.

Innehållet får kopieras, reproduceras och distribueras. Aktiespararna kan dock inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys.

Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

Analytikern Sten Westerberg äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg