

Fokus på nytt område

Företrädesemission ger andrum

Active Biotech's styrelse har beslutat att genomföra en företrädesemission om 51 miljoner kronor, som ska ge företaget andrum till slutet av nästa år. Drygt hälften av emissionen är garanterad och teckningskursen på 45 öre är satt med sedvanlig rabatt mot genomsnittskursen under den senaste månaden.

Bolagets kassa vid utgången av tredje kvartalet var 6 miljoner kronor, vilket inte täcker kassaförbrukning under innevarande kvartal. I dagens tuffa finansieringsklimat räknar vi med 85-procentig anslutning och att kassan vid utgången av 2023 kan uppgå till 35–40 miljoner kronor.

Myelofibros nytt fokusområde

Under första halvan av nästa år är en fas 2-studie planerad med tasquinimod för patienter med primär myelofibros, en sällsynt benmärgscancer. Studien ska ledas av de nederländska cancerorganisationerna HOVON och Onco Institute, som också står för merpaten av finansieringen.

En andra fas 2-studie på myelofibros-patienter är under planering i USA. Denna studie ska ledas av MD Anderson Cancer Center i Texas, som bolaget redan samarbetar med inom preklinisk forskning. Myelofibros framstår därmed som bolagets nya huvudområde.

Konkurrent redovisar data inom kort

Vi tolkar bolagets omsvängning från inriktning på multipelt myelom till myelofibros som att konkurrensen inom myelofibros-fältet är mer hanterlig. Effekten på själva benmärgsfibrosen är ett medicinskt behov, som dagens läkemedel inte rår på. Senare i år förväntas Morphosys presentera data på benmärgsfibros och splenomegali för en ny substans i fas 3, pelabresib.

Osäkerhet kring finansiering präglar värderingen

Active Biotech saknar i dagsläget resurser att på egen hand driva projekt till proof-of-concept, men samarbetet med de holländska institutionerna kan vara en framkomlig genväg. Prövarledda studier under 2024 hjälper bolaget att ta sig vidare mot ett vetenskapligt och kommersiellt resultat.

Motiverat värdet för vårt basscenario i Active Biotech kvarstår på 1,5 SEK. Uppsidan bygger på att den holländska studien med tasquinimod startar inom sex månader och en möjlighet att nå ett licensavtal för laquinimod under 2025.

Active Biotech

Rapportanalys

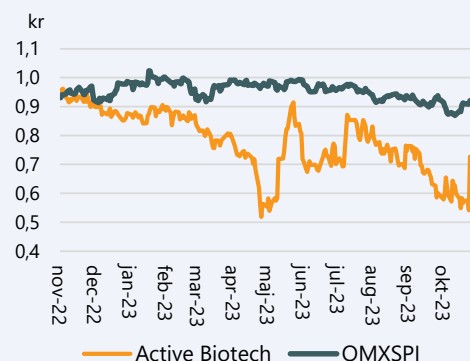
Datum 15 november 2023
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Michael Shalmi
VD Helén Tuveesson
Noteringsår 1997
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACTI
Aktiekurs 0,67 kr
Antal aktier, milj. 265
Börsvärde, mkr 178
Kassa, mkr 6

Webbplats www.activebiotech.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2021	2022	2023p	2024p
Omsättning	0	0	0	3
Operativa kostnader	-49	-58	-45	-47
Nettoresultat	-49	-58	-45	-44
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,2 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	53	42	35	41
Nyemission	76	47	43	50

Källa: Bolaget, Analysguiden

Fokus skiftar mot myelofibros

Fokus i Active Biotech har sedan förra året övergått till myelofibros och tasquinimods möjligheter att behandla denna sällsynta benmärgssjukdom. Samtidigt har bolagets studie på patienter med svårt refraktärt multipelt myelom börjat generera fas 2a-data. Vi tolkar detta skifte som att ledningen bedömer att tasquinimod har bättre förutsättningar att konkurrera på marknaden för myelofibros än det starkt konkurrensutsatta multipelt myelom-fältet.

Enligt clinicaltrials.gov pågår i USA 294 kliniska studier (interventionella studier) inom multipelt myelom, vilket skapar en stor konkurrens om att hitta patienter att inkludera i fas 2-studier. Samma siffra för myelofibros är 80 studier, även det ett relativt högt tal med tanke på sjukdomens ovanlighet.

Primär myelofibros (PMF) är en sällsynt form av benmärgscancer som ingår i gruppen myeloproliferativa neoplasmer. 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 sär läkemedel i USA. 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. 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.

Medicinskt behov inom myelofibros

Ytterligare ett skäl till skiftet av fokus för Active Biotech kan vara 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 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 (anemi) och minska mjältens storlek (splenomegali). Tasquinimod siktar in sig på att dessutom minska benmärgsfibros, en effekt som substansen visat i olika prekliniska data, bland annat en studie som publicerats i den välrenommerade tidskriften *Cell Stem Cell* under 2021¹. Ytterligare resultat ska presenteras i december på kongressen för American Society of Hematology.

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 2,6 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

¹ Cell Stem Cell; 2021 Apr 1;28(4):637-652

följd av PMF. CTI Biopharma Corp, som utvecklat pacritinib, köptes i maj upp av 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.

Nya PMF-preparat i fas 3-studier

Liksom inom de flesta andra cancerområden pågår en intensiv jakt på att hitta nya medel mot primär myelofibros. Detta kan ytterligare skärpa konkurrensen på området under den kommande treårsperioden. Flera av projekten undersöker nya verkningsmekanismer för att komplettera 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 pelabresib (CPI-0610) i kombination med ruxolitinib eller i monoterapi för patienter med myelofibros. En fas 3-studie på 430 patienter förväntas avläsa resultat inom kort, sannolikt på ASH-mötet i december. Primärt effektmått är minskning av mjälten i kombination med ruxolitinib i patienter som tidigare inte behandlats med en JAK-hÄmmare. I fas 2 visade bolaget upp minskad volym för mjälten i 94 procent av patienterna. Förbättringar av benmärgsfibros uppmättes hos 58 procent av patienterna, vilket är en effekt som utmärker pelabresib mot de befintliga preparaten.

Ytterligare en grupp av nya läkemedel mot myelofibros verkar genom hämning av proteinet B Cell leukemia 2 (Bcl-2). Längst fram i denna grupp ligger navitoclax (ABT-263, Abbvie) i en fas 3-studie i kombination med ruxolitinib. Liksom för pelabresib är primärt effektmått inriktat på att mäta minskning av mjältens storlek (splenomegali) i patienter som inte tidigare behandlats med JAK-hÄmmare.

Bakom denna rad av nya preparat finns bland andra även Kartos Therapeutics, som driver en fas 3-studie med navtemadlin (KRT-232). Studien inkluderar PMF-patienter som inte längre svarar på behandling med en JAK-hÄmmare. Läkemedelskandidaten är inriktad på hämning av MDM2, en negativ regulator av apoptosgenen p53. Ytterligare en ny substans i fas 3 är imetelstat, som utvecklas av Geron Corporation. Bolagets studie ska utvärdera den totala överlevnaden hos deltagare som behandlats med imetelstat jämfört med tillgänglig behandling för högrisk-myelofibros. Dessa patienter svarar inte heller på behandling med JAK-hÄmmare.

Myelofibros-projektet startar studie

I februari förra året ingick Active Biotech ett patentlicensavtal med holländska OncoCode Institute, en organisation knuten Erasmus Medical Center i Rotterdam. Avtalet ger Active Biotech en global exklusiv licens för att utveckla och kommersialisera tasquinimod i myelofibros. Active Biotech och Erasmus MC har inlett ett forskningssamarbete och en klinisk proof of concept-studie i

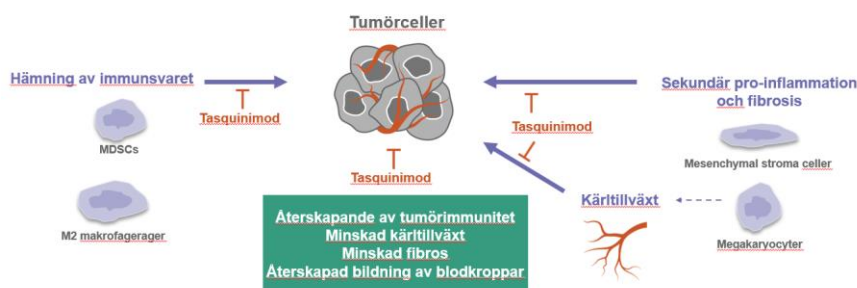
patienter med myelofibros är planerad till att starta under första halvan av nästa år.

Oncode Institute är huvudfinansiär av studien och Active Biotech levererar studieläkemedel. Kostnaden för Active Biotech att delta i studien blir därmed låg, vilket är en förutsättning med tanke på bolagets svaga finansiella ställning. Den tredje parten i avtalet, Stichting Haemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON), är ett holländskt nätverk av kliniker som bedriver kliniska prövningar inom hematologiska cancerformer.

Partnerna har inte gått ut med detaljer kring studiens storlek och tidslinje. Vi räknar med att studien kommer pågå i mer än två år och att ett första fas 2-resultat kan komma tidigast i slutet av 2026. Med tanke på hur pass ovanliga PMF-patienter är spekulerar vi också i att rekryteringen av patienter kan pågå 1–2 år. Avgörande för tidsplanen blir då studiens storlek.

Studien ska utvärdera tasquinimod som monoterapi för patienter med myelofibros som tidigare har behandlats med första linjens JAK-hämmare eller som inte är lämpliga för behandling med JAK-hämmare. Studien kommer genomföras på kliniker i Nederländerna och i Tyskland. Oncode argumenterar i ett pressmeddelande att sjukdomsmodifierande behandlingar av typen tasquinimod, som kan förbättra blodvärden, splenomegali och benmärgsfibros, skulle möta ett stort medicinskt behov².

Tasquinimod förändrar tumörmikromiljön genom att stänga av flera signaler som främjar tumörtillväxt



Förkortning: MDSC-Myeloid derived suppressor cells.

Källa: Active Biotech

Försening avspeglar svårighet

I samband med att avtalet ingicks med Oncode Institute förra året var förhoppningen att den kliniska studien skulle starta redan i början av 2023. Nu är målsättningen att studien kan påbörja rekrytering under senast andra kvartalet 2024. Förseningen förklaras i Active Biotechs delårsrapport med komplexiteten som studien uppvisar.

Med tanke på hur sällsynt sjukdomen är förväntar vi oss en mindre studie, troligen 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

² www.oncode.nl/news/oncode-institute-enters-into-an-agreement-for-a-clinical-proof-of-concept-study,

insjuknar med MF i det aktuella geografiska området per år och att mindre än hälften av dessa kan vara aktuella att inkludera i studien.

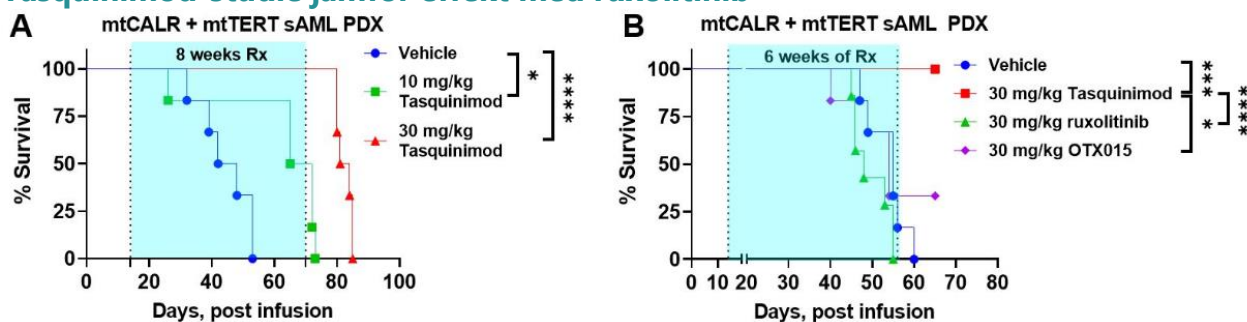
Nya prekliniska data på ASH

Den årliga kongressen för American Society of Hematology äger i San Diego, USA, i början av december. Kongressen är det ledande vetenskapliga mötet för läkemedelsutveckling och forskning om blodsjukdomar. Varje år skickas ca 5 000 ansökningar att få presentera data in till ASH, som godkänner ca 3 000. I år finns två prekliniska studier av tasquinimod med på abstrakt, som ska presenteras av två olika forskargrupper.

Ett forskarlag från MD Anderson Cancer Center i Texas har testat tasquinimod i musmodeller baserade på grafter från patient med benmärgscancer. I en modell för myelofibros och akut myeloid leukemi visar tasquinimod en tydligt 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 uppregerar en rad olika cancerdrivande receptorer.

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. Båda resultaten är statistiskt säkerställda i jämförelse med placebo. 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.

Finansiell diskussion och scenario

Active Biotech hade vid ingången till fjärde kvartalet sex miljoner SEK i kassan, vilket ska jämföras med en förväntad kassaförbrukning på 10–11 miljoner SEK under kvartalet. Bolaget ska göra bruk av den lånegaranti på 20 miljoner SEK som huvudägarna M.G.A. Holding AB och Peter Thelin (privat och via Sjuenda Holding AB) ställde ut till bolaget efter andra kvartalet.

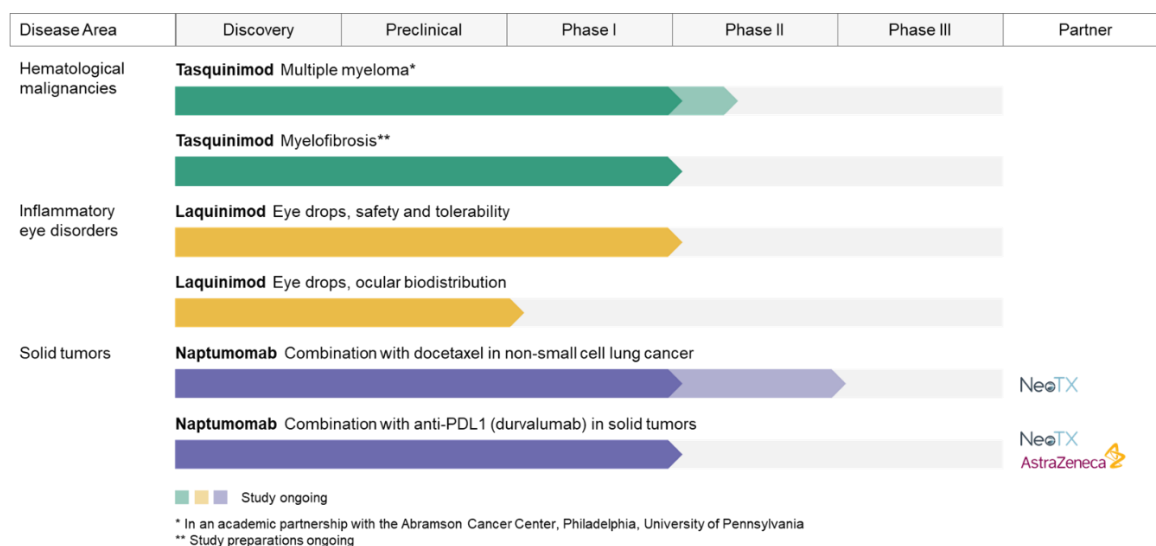
För att nå en mer långsiktig finansiering av de prioriterade projekten har styrelsen föreslagit en nyemission med företrädesrätt för registrerade aktieägarna. Totalt vill bolaget ge ut 113,6 miljoner nya aktier till en kurs på 0,45 SEK, motsvarande ett kapitiltillskott om 51,1 miljoner SEK. Av hela beloppet är 27,6 miljoner SEK garanterat av huvudägare samt Tredje- och Fjärde AP-fonderna.

Emissionen ska användas för att betala tillbaka större delen av bryggglånet och ge bolaget finansiering under 2024. I dagens svåra finansieringsklimat uppskattar vi att 85 procent av emissionen tecknas och att bolaget kan ha en kassa på ca 35 miljoner SEK vid ingången till 2024.

Vi räknar vidare med att nuvarande kassaförbrukning håller sig under 2024 och att finansieringen därmed är säkrad fram till fjärde kvartalet nästa år. Denna kassabrist måste då på nytt åtgärdas och vi har i värderingen lagt in ytterligare en nyemission på 50 miljoner SEK till kurs 80 öre, vilket förutsätter ett positivt nyhetsflöde kring aktiviteterna inom myelofibros men också topline-data på tasquinimod i B2-delen av studie på multipelt myelom. Bolaget avser också att hitta en kommersiell partner i laquinimod-projektet, vilket kan generera intäkt i bästa fall under 2024.

Active Biotechs projektportfölj

Källa: Active Biotechs årsredovisning



Källa: Active Biotech

Basscenario på 1,5 SEK per aktie kvarstår

Givet ett basscenario med intäkter från utlicensiering av laquinimod under 2025 behåller vi motiverat värde för Active Biotech på 1,5 SEK. Vi har satt en 23 procentig sannolikhet för en milstolpe på 3 miljoner

USD under 2025 och att fas 2-studier kan inledas i regi av en partner under 2026.

I detta basscenario har vi också behållit prognosen att tasquinimod kan nå en toppförsäljning på 1 miljard USD. Vi växlar över denna siffra på myelofibros från att tidigare ha haft samma antagande om tasquinimods potential inom multipelt myelom. Prognosen är möjlig att behålla tack vare de höga priser som specialläkemedel inom cancerområdet kan uppnå. Till exempel antas pacritinib (VONJO, SOBI Pharmaceuticals) säljas med ett listpris i USA på 240 000 USD före de rabatter som sedan tillkommer.

Sannolikheten för att tasquinimod ska nå detta scenario sätter vi till 7 procent, motsvarande de låga siffror som är typiska för cancerläkemedel. Under 2024 räknar vi också med nya besked från NeoTX om positioneringen av naptumomab i kombination med immunomodulerande läkemedel.

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		10%	23%	568	17%
Tasquinimod		327		7%	23%	985	17%
Naptumomab		188		10%	24%	1 160	16%
Administration		-44					
Summa	1,5	633	424				

*) Ca hälften av underskottsavdrag på brutto 3,4 mdr kr är taget i anspråk
Nuvarande aktier antal, mln 265,1

Källa: Analysguidens prognoser och antaganden

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod	2023p	2024p	2025p	2026p	2029p	2030p	2031p	2032p	2033p
Utvecklingskostnader, Mkr	20	20							
Försäljning, USDm					90	273	552	557	563
Antal patienter, målmarknad					125 000	125 000	125 000	125 000	125 000
Antagen andel					5%	15%	30%	30%	30%
Pris/behandling, USD					14 424	14 568	14 714	14 861	15 010
Milestones, USDm	178 totalt	0	3	0	75	0	75	0	0
Royalty, USDm	12%		0	0	11	33	66	67	68
Sannolikhet för godkänt	10%								
Riskjustering	90%	23%	23%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Riskjust intäkter, SEKm	-13	-3	7	0	85	32	140	66	67
WACC	17%		6	0	39	13	47	15	13
Nuvärde 2022, SEKm	162								
Utspätt per aktie	0,4								
Antal aktier, mln	424	efter nyemissioner 2023-24 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025							
Nuvarande antal aktier, mln	265								

Tasquinimod	2023p	2024p	2025p	2026p	2029p	2030p	2031p	2032p	2033p
Utvecklingskostnader, Mkr	15	10	5						
Försäljning, USDm					234	473	717	966	976
Antal patienter, målmarknad					350 000	350 000	350 000	350 000	350 000
Antagen andel					1%	2%	3%	4%	4%
Pris/behandling, USD					66 970	67 639	68 316	68 999	69 689
Milestones, USDm	260 totalt	0	10	0	75	0	150	0	0
Royalty, USDm	10%		0	0	23	47	72	97	98
Sannolikhet för godkänt	7%								
Riskjustering	90%	23%	23%	7%	7%	7%	7%	7%	7%
Riskjust intäkter, SEKm	0	0	23	0	71	34	160	70	70
WACC	17%	131	0	19	0	32	13	53	20
Nuvärde 2022, SEKm	327								
Utspätt per aktie	0,8								
Antal aktier, mln	424	efter nyemissioner 2023-24 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025							
Nuvarande antal aktier, mln	265								

Naptumomab	2023p	2024p	2025p	2026p	2029p	2030p	2031p	2032p	2033p
Försäljning, USDm					482	812	984	1 160	1 171
Antal behandlingar					6 000	10 000	12 000	14 000	14 000
Pris/behandling, USD			77 273	78 045	80 410	81 214	82 026	82 847	83 675
Milestones, USDm	69	0	4	0	15	25	0	0	0
Royalty, USDm	11%		0	0	53	89	108	128	129
Totala intäkter, USDm		0	4	0	15	78	89	108	128
Sannolikhet för godkänt	10%								
Riskjustering	12%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Riskjust intäkter, SEKm	0	3	0	12	62	71	86	102	103
WACC	16%	0	3	0	8	25	26	27	23
Nuvärde 2021, SEKm	188								
Utspätt per aktie	0,4								

Analysguidens prognoser

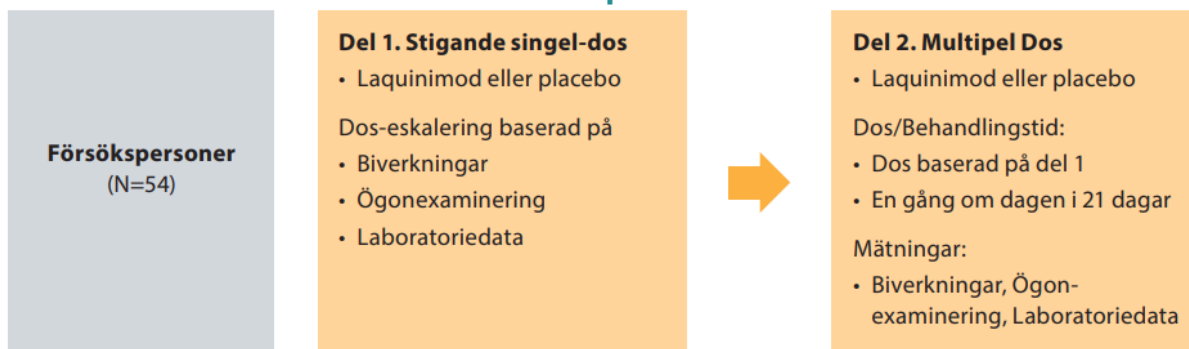
Appendix – Söker partner till ögonprojektet

Active Biotech upprepar i rapporten att bolaget söker efter en kommersiell partner till sitt ögonprojekt med laquinimod. Ledningen anser att den saknar förutsättningar att inleda proof-of-concept studie på en inflammatorisk sjukdom i ögat. Projektet har i år avslutat en fas 1-studie. Bolaget ska komplettera studien med ytterligare en fas 1-studie på substansens spridning till de bakre delarna av glaskroppen. Sedan tidigare finns data på kaninöga, en studie som tillsammans med fas 1-studien redovisades på konferens i år.

Den 7 september presenterades ögondroppsförmuleringen i den fas 1-studie som slutfördes i början av året. Studien bekräftar att upprepade doser av 0,3–0,6 mg per dag under 14–21 dagar var en säker dos. En topikal beredning av en anti-inflammatorisk behandling av ögonsjukdomen uveit är ett innovativt projekt som skulle kunna innebära ett stort framsteg jämfört med dagens systemiska behandlingar, som kortikosteroider eller TNF-alfa blockerare.

På konferensen presenterades också data från en studie på kaninöga som visar att tillräckliga nivåer av substansen tar sig från hornhinna genom ögats glaskropp och blodkärl till den bakre delen av ögat och näthinnan. I ögonsjukdomen uveit kan inflammationen vara begränsad till näthinnan. Kaninstudien dokumenterade dosen 0,9 mg per öga i båda ögonen under sex dagar med en avslutande dos på 0,3 mg per öga i båda ögonen.

Översikt av avslutad fas 1-studie med laquinimod



Källa: Active Biotech

Ny fas 1-studie på människa planeras

Active Biotech har tidigare kommunicerat en ambition att efter avslutad fas 1 ta vidare laquinimod till en randomiserad fas 2-studie, men styrelsens strategiöversyn byter fot och avser nu att söka en kommersiell partner inför fortsatta fas 2-studier. Med tanke på kostnaden för en POC-studie för inflammatoriska ögonsjukdomar är det inte överraskande att Active Biotech väljer att inte söka finansiering via aktiemarknaden.

Under tiden ska bolaget genomföra en farmakokinetisk studie, en biodistributionsstudie, på människa. Studien ska belägga resultaten som redovisats i kaninstudien, d v s att terapeutiska nivåer når ögats bakre delar efter topikal applikation på näthinnan. Studien ska ledas

av Byers Eye Institute vid Stanford University i USA, med professor Quan Dong Nguyen som huvudprövare. Studien planeras starta under första halvåret 2024.

Denna studie ska skapa ökad säkerhet kring ögondropparnas spridning i ögats glaskropp och upprepa de positiva resultaten i kaninstudien. En ökad säkerhet kring biodistributionen i ögat bör öka villigheten att investera i en POC-studie.

Laquinimod mot ögoninflammation

Laquinimod är ett immunmodulerande, anti-inflammatoriskt preparat inom gruppen av quinoliner, som verkar genom modulering av myeloida immunceller, alltså immunceller som alstras av benmärgen. Bland denna celltyp märks flera celler med stor betydelse för immunförsvaret, t ex dendritiska celler, monocytter och makrofager. Laquinimod utvecklades i samarbete med Teva för behandling av den neurodegenerativa sjukdomen multipel skleros, men samarbetet avbröts sedan signifikant effekt på primärt studiemål endast uppnått i en av fas 3-studierna.

Under 2018 tog Active Biotech tillbaka rättigheterna till laquinimod från Teva. I dag fokuseras utvecklingsprogrammet på ögonsjukdomar såsom uveit och våt AMD, med uveit som den primära indikationen. I tidigare studier på MS-patienter visade substansen klinisk proof-of-concept genom en betydande minskning av antalet årliga återfall hos patienter med multipel skleros. Säkerheten är klarlagd med mer än 5 000 behandlade patienter, vilket motsvarar >14 000 personår av exponering. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA gjorde 2014 bedömningen att den nytta som substansen uppvisade i fas 3-studierna inte var tillräcklig för att uppväga de risker som en expertgrupp inom neurologi såg med laquinimod.

Förmodad verkningsmekanism för laquinimod

Den fullständiga förståelsen av laquinimods immunomodulerande verkningsmekanism är inte helt klarlagd i människa. Studier på möss visar att laquinimod påverkar det medfödda immunförsvaret via aktivering, agonism, av den så kallade aryl hydrocarbon-receptorn (AhR), så kallad AhR-agonism. Via denna mekanism påverkas myeloida immunceller, dendritiska celler i blodcirkulationen, till att bli tolerogena, vilket leder till att inflammationen dämpas.

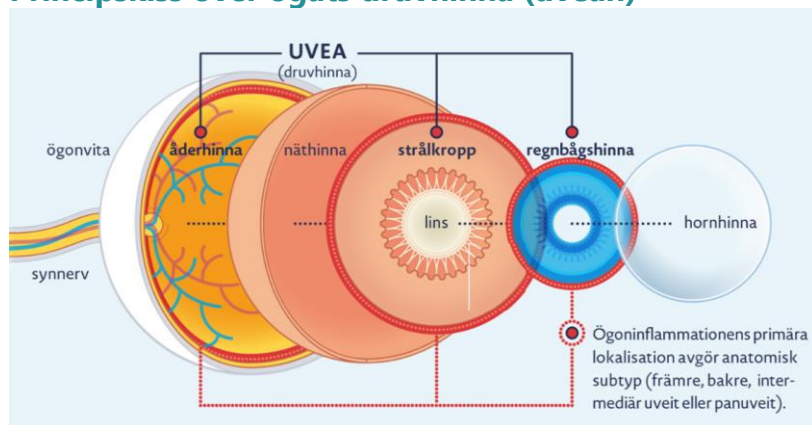
Aryl hydrocarbon-receptorn beskrivs i forskningslitteraturen som en transkriptionsfaktor, som reagerar på förändringar i cellens omgivning, både genom föda och metabola signaler. Genom att aktivera receptorn sker ett genetiskt svar på sådana förändringar, en viktig funktion vid både hälsa och sjukdom. Receptorn är spridd i ett flertal av kroppens organ och den har visat sig vara överuttryckt i olika cancerformer och i neurodegenerativa djurmodeller. Studier av AhR-uttrycket i vävnader på människa och andra djur har bland annat visat att receptorn spelar en viktig roll både under ögats framväxt i fostret och under ögats utveckling i vuxna år.³

³ The Aryl Hydrocarbon Receptor: A Mediator and Potential Therapeutic Target for Ocular and Non-Ocular Neurodegenerative Diseases 2020 Sep; 21(18): 6777

Bakgrund till sjukdomen icke-infektiös uveit

Uveit är ett samlingsnamn för inflammationer i ögats druvhinna (uvea). Hit räknas iris, ciliarkropp och åderhinna. Uveit kan också leda till inflammationer i intilliggande vävnader, såsom näthinnan, den optiska synnerven och ögats glaskropp. Sjukdomen kan ge dimsyn eller nedsatt syn, ögat blir rött och värker, man blir ljuskänslig och upplever prickar som rusar i synfältet. Många symtom vid uveit är en direkt följd av inflammationen, men vissa kan uppstå till följd av komplikationer på grund av exempelvis glaukom (grön starr) eller näthinneavlossning.

Principskiss över ögats druvhinna (uvean)



Källa: Abbvie

Ögats druvhinna (uvean) avgör tillförseln av syre och näringsämnen till hela ögonvävnaden. Inflammation i uvean, kallad uveit, kan därför orsaka allvarliga vävnadsskador i ögat som kan leda till allmänna synproblem och risk för blindhet. Om uveit lämnas obehandlad kan det leda till allvarliga ögonproblem såsom blindhet, starr, glaukom, permanenta skador på den optiska nerven och näthinneavlossning.

Förekomst av uveit

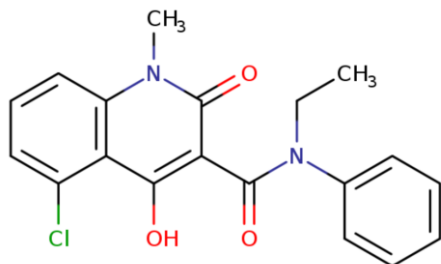
Uveit är en sällsynt sjukdom och den kan förekomma både sporadiskt och kroniskt. Uppskattningsvis uppgår sjukdomens prevalens till 38–115 fall per 100 000 invånare i västvärlden⁴. Ca 10–15 procent av blindhet i västvärlden är orsakad av uveit, vilket gör uveit till den tredje vanligaste orsaken till blindhet i västvärlden.

Det finns ett tydligt medicinskt behov av nya effektiva och säkra behandlingar för icke-infektiös uveit. Ca 35 procent av de patienter som lider av denna sjukdom riskerar blindhet och 40 procent av gruppen svarar inte på förstahandsbehandlingen med antingen kortikosteroider eller TNF-antikroppen Humira. Höga doser av orala eller injicerade kortikosteroider är förenade med allvarliga biverkningar, som t ex sömnstörningar, humörsvängningar och hormonella rubbningar. En fördel för laquinimod är att detta preparat ska ges som en ögondroppe, vilket skulle göra injektionen onödig. Humira ges som systemisk injektion medan kortikosteroider ges till patienten, antingen systemiskt eller via lokal injektion i ögat.

⁴ www.abbvie.se/patient-och-anhorig/ogon/uveit.html

Den marknad som laquinimod primärt är avsedd för är de ca 40 procent av de patienter som behandlas med kortikosteroider men inte svarar uthålligt på behandlingen (se diagram nedan), ett slags andra linjens behandling. Denna population utgörs av ca 80 000 patienter på de nio största marknaderna i världen (9MM). Över tiden räknar bolaget med att kunna adressera hela marknaden, som uppgår till ca 200 000 patienter.

Skiss över laquinimods kemiska struktur



Källa: Active Biotech

Uppdelning patientpopulationen icke-infektiös uveit

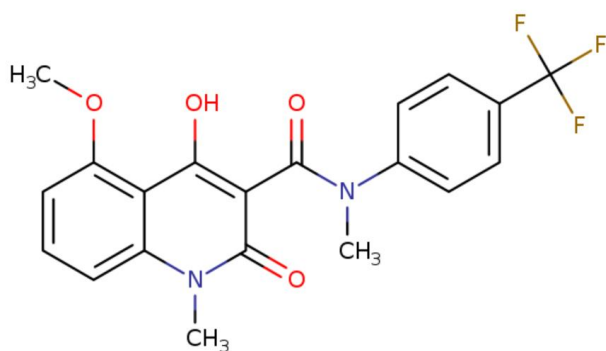


Källa: Global Data Report (2021) för 2029 för de 9 största marknaderna (US, EU5, Japan, Kanada och Australien)

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

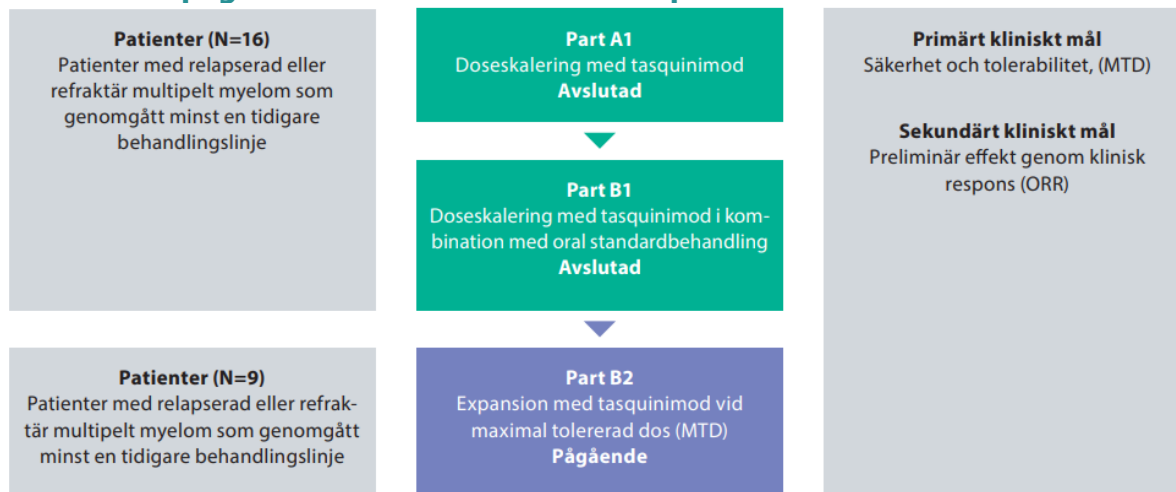
Även tasquinimods säkerhet är väl dokumenterade i tester på mer än 1 500 patienter, motsvarande mer än 650 behandlingsår. Substansen har tidigare utvecklats för behandling av prostatacancer och har visat så kallat kliniskt 'proof-of-concept' genom betydande progressionsfri överlevnadsgrad i kemoterapi-naiva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

ASCO-data på multipelt myelom

Active Biotech presenterade nya data på tasquinimod vid den årliga ASCO-konferensen i juni i år. Studien pågår sedan 2020 (NCT04405167) på patienter med återfall i eller refraktärt multipelt myelom. Studien undersöker säkerhet och preliminär aktivitet efter doseskalering av tasquinimod som singelbehandling (A-delen) och i kombination med ixazomib, lenalidomid och dexametason (B-delen).

I A-delen fastställdes 1 mg/dag som tolererad dos 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.

Översikt av pågående fas 2a-studie med tasquinimod



Källa: Active Biotech

Totalt har sex patienter så här långt avslutat behandling i B-delen med upprepade doser. En av patienterna i B-delen har visat en varaktig partiell respons. Denna studie inkluderar obotligt sjuka, relapserade patienter och den patient som svarade på tillägg med tasquinimod hade upphört svara på två tidigare kombinationer.

Studien har ett par förseningar bakom sig, vilket delvis kan förklaras av konkurrens om patienter inom området samt Covid-utbrottet 2020 som satte stopp för aktivitet inom klinisk forskning. Active Biotech förväntar sig att slutföra studien under 2024.

Studiens B1-del inleddes i februari 2022 och kombinerar tasquinimod med de godkända preparaten ixazomib, lenalidomid och dexametason, den så kallade IRd-kombinationen, en vanlig kombination i andra eller tredje linjens behandling efter återfall i multipelt myelom.

I B2-delen, som påbörjades i september i år, är planen att ytterligare nio patienter adderas till de tre patienter i B1-delen som behandlats på maximalt tolererad dos (MDT), 1 mg/dag. Ledningen räknar med att rekrytering av dessa patienter kan ta minst nio månader och ett färdigt resultat för B2-delen kan därför väntas tidigast under andra halvan av 2024, alltså tydligt bortom den punkt som bolagets nuvarande kassa tillåter.

Exklusivitet och patentstatus för tasquinimod

Tasquinimod är en äldre substans som inte längre skyddas av grundläggande substanspatent. Bolaget har i stället sökt och fått patentskydd för bland annat den behandlingsmetod ('method of treatment') som ska skydda substansens användning inom behandling av multipelt myelom. Patentansökan som täcker behandling av multipelt myelom med tasquinimod har nummer WO2016042112. Patentansökan är nu beviljad på de största marknaderna, så som Europa, USA och Japan. Det beviljade patentet har en skyddstid som löper till år 2035.

En ny patentansökan publicerades nyligen och skyddar användning av tasquinimod i kombination med standardterapi i multipelt myelom WO2021175924 och kan potentiellt ge skydd för användning av tasquinimod i multipelt myelom fram till 2041.

Generellt sett anses ett patent på behandlingsmetod inte vara lika starkt som det grundläggande substanspatentet. Substanspatentet skyddar mot kopiering av den kemiska sammansättningen av substansen medan ett patent på behandlingsmetod endast täcker den särskilda sjukdom som patentet dokumenterar. Uppfattning är att det är något svårare att fastställa att ett patent på behandlingsmetod är kränkt av en annan produkt än vad det är att visa att en konkurrent har tillverkat en kemisk kopia av en substans.

Trots det finns det en rad av läkemedel som baserar eller baserade sin marknadsexklusivitet på behandlingsmetod, t ex Rogaine, Viagra och Strattera, som alla nådde kommersiella framgångar inom andra områden än det som först utvecklades och försåldes.

Ytterligare ett skydd av tasquinimods exklusivitet är den status som sär-läkemedel som FDA har beviljat på den amerikanska marknaden. För att kvalificera sig för sär-läkemedelsstatus måste ett läkemedel

uppfylla ett antal kriterier, exempelvis måste det vara avsett för en livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdom. Dessutom måste sjukdomen vara ovanlig, mindre än 200 000 patienter i USA, och läkemedlet måste medföra en betydande fördel för de patienter som lider av sjukdomen jämfört med de alternativ som redan finns inom multipelt myelom. Vi antar att godkännandet som sär-läkemedel är baserat på tasquinimods unika verkningsmekanism, vilket i så fall skulle ge den godkända produkten ca sju års marknadsexklusivitet gentemot konkurrenter i USA och tio år i Europa. I gengäld ska det sägas att ett godkännande som sär-läkemedel alltid kan återkallas av myndigheten om det framkommer att godkännandet är baserat på otillräckliga eller felaktiga påståenden. Den europeiska myndigheter EMEA är mer återhållsam än FDA med att godkänna status som sär-läkemedel.

Det finns också regler som införts av regulatoriska myndigheter i syfte att påskynda läkemedelsutvecklingsprocessen samt ge patienter med allvarliga, sällsynta sjukdomar med stort medicinskt behov snabbare tillgång till nya behandlingsmetoder. För tasquinimod finns t ex möjlighet att nå ett snabbare godkännande för behandling av multipelt myelom genom att påvisa monoterapiaktivitet i patienter med återkommande eller refraktära sjukdomar i sent skede. Blenrep och Xpovio, är senare exempel på att FDA accepterar fas II-resultat som grund för så kallat accelerated approval.

Fas 2-studie i myelofibros

Oncode Institute finansierar forskning om cancer och processen att omsätta den i praktiken. Institutet grundades 2016 av det holländska cancersällskapet KWF Kankerbestrijding (Dutch Cancer Society). Förutom att utföra grundforskning är Oncode inriktat på att samarbeta med tredje part för att vägleda forskare mot translationell och klinisk forskning, såsom ny diagnostik, läkemedel och behandlingar.

Oncode är primärt engagerat i att stödja inhemska forskning. Avtalet med Active Biotech har sannolikt sin grund i att Oncode-forskaren Rebekka Schneider, knuten Erasmus MC, tidigare fått Oncode-stöd för sin forskning kring tasquinimods verkningsområde. Hennes publicerade prekliniska studier har visat att tasquinimod förbättrar myelofibros i en experimentell musmodell⁵. Försöken visade att behandling med tasquinimod resulterade i normala blodvärden, minskning av fibros i benmärgen och normalisering av mjältstorlek. Enligt Oncodes pressmeddelande från augusti tyder resultaten på att tasquinimod kan fungera som ett sjukdomsmodifierande medel vid MF.

Vi uppfattar att tasquinimod har hamnat i ett starkt och intressant trepartssamarbete. HOVON är en holländsk stiftelse med uppgift att genomföra kliniska prövningar inom hematologiska sjukdomar. HOVON bedriver en lång rad av kliniska studier på området och fungerar som en paraplyorganisation för alla hematologiska centra i

⁵ Cell Stem Cell; 2021 Apr 1;28(4):637-652

Nederländerna och Belgien. HOVON är beläget på Erasmus Medical Center i Rotterdam.

Active Biotech behåller marknadsrättigheterna

Patentlicensavtalet med Oncode Institute ger Active Biotech fullständiga marknadsrättigheter. I gengäld ska Active Biotech betala Oncode mindre milstolpar vid lyckade studier och marknadsgodkännande samt en låg ensiffrig royalty på framtida försäljning.

Den planerade fas 2-studien ska utvärdera tasquinimod som monoterapi för patienter med myelofibros som tidigare har behandlats med första linjens JAK-hämmare eller som inte är lämpliga för behandling med JAK-hämmare. Studien kommer att genomföras på kliniker i Nederländerna och i Tyskland. JAK-hämmarna fedratinib och ruxolitinib tillhör de behandlingar som finns tillgängliga för patienter med svår benmärgsfibros. Många patienter måste avbryta behandling på grund av biverkningar, som cytopeni och utveckling av terapiresistens. Andra linjens behandlingar är endast stödjande eller symptomlindrande. Oncode argumenterar i sitt pressmeddelande att sjukdomsmodifierande behandlingar av typen tasquinimod, som kan förbättra cytopeni, splenomegali (förstorad mjälte) och benmärgsfibros, skulle möta ett stort medicinskt behov⁶.

Status som sär läkemedel

Myelofibros är en sällsynt form av blodcancer som tillhör gruppen myeloproliferativ neoplasi. Uppskattad årlig incidens i Europa är 0,4 – 1,3 fall per 100 000 personer, en så kallad ultra rare indication. I USA har FDA gett tasquinimod status som sär läkemedel.

Patienter med myelofibros har en onormal produktion av blodbildande celler som leder till att frisk benmärg ersätts med fibrotisk ärrvävnad. Bristen på normal produktion av blodkroppar gör att patienter vanligtvis har stora avvikelser i blodvärden, t ex anemi och förändringar i antalet vita blodkroppar. Bakgrunden till sjukdomens uppkomst är inte klarlagd.

Senare symtom inkluderar förstoring av mjälten, ökad risk för infektioner, nattliga svettningar och feber. Sjukdomen är förknippad med förkortad överlevnad och dödsorsaker inkluderar benmärgssvikt och omvandling till akut leukemi. Den behandling som i första hand övervägs är benmärgstransplantation för lämpliga individer. Dåliga värden för röda blodkroppar och anemier behandlas med erythropoetin medan JAK-hämmare kan minska mjältens storlek, en allvarlig följd av sjukdomen. Däremot finns det inga godkända terapier som skulle stoppa eller dämpa uppbyggnad av benmärgsfibros, en egenskap som tasquinimod har uppvisat i musmodell.

I en artikel publicerad 2020 förklaras tasquinimods anticancer-effekt primärt som en blockering av signalen från alarmin-komplexet S100A8/S100A9, som verkar i stromaceller i tumörens närmiljö.

⁶ www.oncode.nl/news/oncode-institute-enters-into-an-agreement-for-a-clinical-proof-of-concept-study,

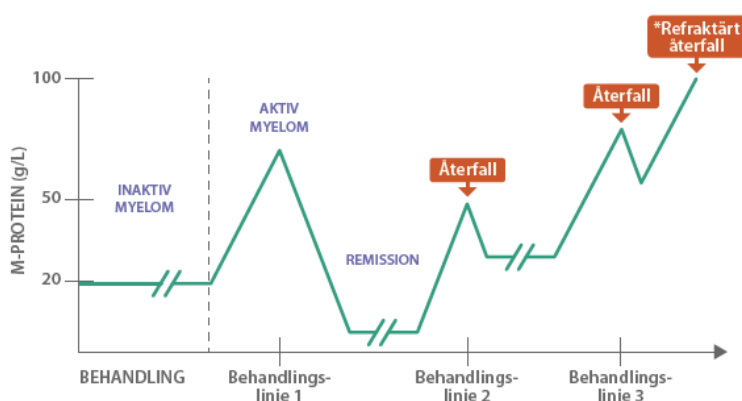
Alarmin är en erkänd biomarkör för sjukdom i bland annat myelofibros.

Översikt av multipelt myelom

Multipelt myelom (MM) är en obotlig form av benmärgscancer där onormala plasmaceller i benmärgen växer okontrollerat, medan andra livsviktiga celltyper, såsom vita och röda blodkroppar, blodplättar, undertrycks. Detta leder till blodbrist, infektioner, nedbrytning av benvävnad och njursvikt. Denna typ av cancer skiljer sig från de tidigare försöken med Active Biotechs tasquinimod som gjordes på prostatacancer, alltså en solid tumörform med stora biologiska skillnader mot blodcancer.

Normalt producerar plasmaceller antikroppar som spelar en nyckelroll i immunfunktionen. I MM ackumuleras samlingar av onormala plasmaceller i benmärgen och stör produktionen av normala blodkroppar och antikroppar. Symtom på MM är bland annat skelettsmärta och frakturer, anemi, infektioner och andra komplikationer, såsom neuropati och njursvikt. MM är den näst vanligaste hematologiska maligniteten, och fortfarande är dess exakta orsaker okända. I takt med att sjukdomen fortskrider stiger nivå i blodet av M-protein, som är den huvudsakliga biomarkören för sjukdomen (se diagram nedan).

Sjukdomsförlopp vid multipelt myelom



* Förväntad överlevnad ~9 månader
Källa: Gandhi et al., Leukemia 2019

Nya behandlingar av sjukdomen har på senare tid tydligt förbättrat den genomsnittliga livslängden för patienter med multipelt myelom, för närvarande åtta till tio år från diagnos. Trots detta utgör sjukdomens biologiska heterogenitet och uppkomsten av läkemedelsresistens en stor utmaning och det medicinska behovet av innovativa behandlingsmetoder är fortfarande stort.

Det finns en arsenal av flera olika läkemedlet som är godkända för behandling av multipelt myelom. Sedan gammalt används cellgifter vid första behandling av multipelt myelom, åtföljt av stamcellstransplantation (SCT) om diagnosen tillåter. Bland nyare preparat återfinns immunomodulerare (t ex Revlimid) och proteasom-hämmare (t ex Velcade), men på senare tid har också antikroppspreparat, främst Darzalex (daratumumab, Johnson&Johnson), fått stor betydelse och förbättrat överlevnad.

NeoTX ökar aktiviteten

NeoTX driver en fas 2a-studie med naptumomab estafenatox (NAP) i kombination med cellgiftet doxetaxel på patienter med metastaserad NSCLC (NCT04880863). NeoTX licensierade NAP från Active Biotech 2016 och ska enligt avtalet betala minde milstolpar under klinisk utveckling, liksom en royalty på framtida försäljningsintäkter.

Studien har pågått sedan 2021 och verkar nu vara i sitt slutskede. Enligt databasen clinicaltrials.gov har studien i sommar stängt för rekrytering av nya patienter, vilket är ett tecken på att studien närmar sig avslut. Active Biotech uppger i delårsrapporten att ett första resultat kan förväntas under slutet av året.

Startar kombination med Keytruda

Vidare lämnade NeoTX i maj in en ansökan om att starta en fas 1-studie med naptumomab i kombination med pembrolizumab på patienter med urinvägscancer. Pembrolizumab (Keytruda, Merck) är världens mest sålda läkemedel och ingår i gruppen av checkpoint-hämmare. Medlet hade en försäljning på 21 miljarder USD under förra året och förväntas nå 30 miljarder USD inom fem år. Studien ska innehålla 30 patienter och beräknas vara färdig mot slutet av nästa år. Detta är den tredje studie som NeoTX inleder med NAP, som förvärvades från Active Biotech under 2016.

NeoTX har också tillkännagivit planer på att starta en fjärde studie då patienter med matstrupscancer ska inkluderas. Studien sker i fortsatt samarbete med AstraZeneca, som tillverkar durvalumab. Totalt ska 54 patienter med strupcancer inkluderas i USA, Indien och Israel. Första patient förväntas starta behandling under tredje kvartalet i år.

Vi tror inte denna studie är registreringsgrundande, men att en utbyggnad av studien under 2025–26 kan göra det möjligt att ansöka om godkännande i bästa fall under 2027. Vi väljer att flytta fram möjlig tidpunkt för lansering till 2028 från tidigare 2027. Detta program måste betecknas som högrisk, även för en cancerstudie, men vi behåller sannolikheten för godkännande till 10 procent.

Resultat på AACR i april

NeoTX redovisade resultat på årets konferens för American Association for Cancer Research (AACR) i april. Bolagets fas 1-studie av kombinationen naptumomab estafenatox (NAP) och durvalumab, AstrasZenecas 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.

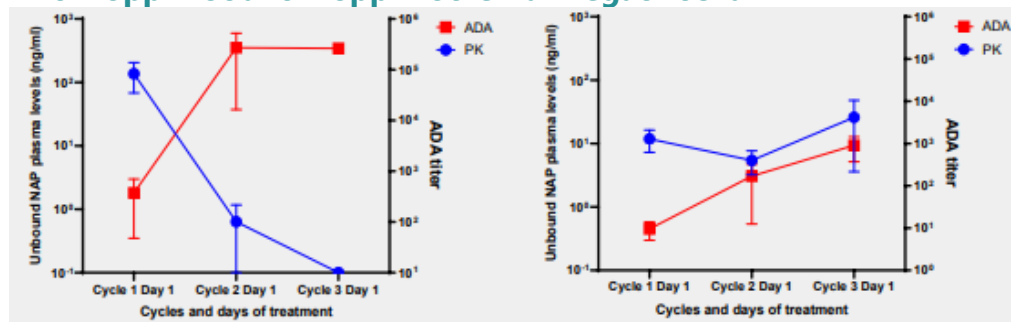
Det måttliga svaret kan förklaras av att 23 av alla patienter fick behandling på den dos som rekommenderas för en framtida fas 2-utvidgning (RP2D). Det framgår inte av presentationen om alla tumorsvar skedde på RP2D, vilket skulle få tumorsvaret att se bra ut. Det är också möjligt att antikroppar riktade mot läkemedlet har påverkat resultatet (se nedan). På den positiva sidan innehåller studien två fullständiga tumorsvar, 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 immunförsvar inte reagerar lika häftigt på injektionen med NAP. Behandling utan obinutuzumab verkar resultera i att ADA (antibody-drug-antibody) helt eliminerar NAP ur patientens blodbanor.

Antikropp mot antikropp motverkar negativt svar



Källa: NeotTX, 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 antikropsproducerande 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.

Fördjupad presentation av verkningsmekanism

Forskare från NeotTX, Active Biotech och The Hebrew University i Jerusalem publicerade nyligen en artikel i *Journal of Translation Medicine* som fördjupar bilden av fusionsproteinets verkningsmekanism.⁷ Prekliniska studier på möss visar att behandling med tumör-riktade superantigen (TTS) hämmade tumörtillväxt och uppnådde fullständig tumöravstötning. Det starka svaret ledde till ett T-cellberoende långtidsminne mot tumören.

⁷ Azulay et al. *Journal of Translational Medicine* (2023) 21:222

Tumöreffekten härleddes från ett inflammatoriskt svar från kroppens eget immunförsvar där tumörens immunsuppressiva närmiljö (TME, tumor micro-environment) omvandlas till ett proinflammatoriskt tillstånd. Tillståndet medför en ökning av infiltration av T-celler (CD8), immunaktivering och hög T-celldiversitet.

Kombinationen av TTS med ICB-terapi (Immune Checkpoint Blockade) var signifikant mer effektiv än monoterapierna var för sig. Författarnas slutsats är att TTS inte bara kan förvandla en "kall" tumör (tumör som inte uppfattas av immunförsvaret) till en "het" tumör utan också kan leda till minnesrespons hos T-celler. En synergistisk verkan skulle göra TTS till en lämplig kandidat för kombination med ICB-medel, dagens dominerande immunoterapi, men också tillsammans med andra cancerpreparat.

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-cellreceptorer.

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 uppreglerat 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.

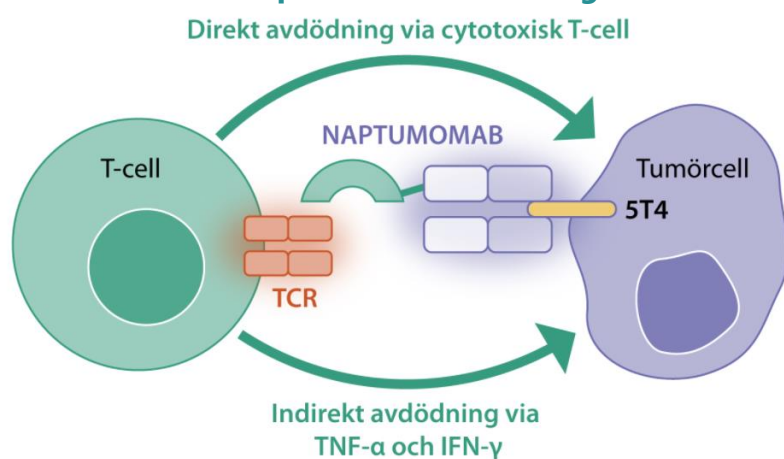
Superantigenet har utformats speciellt för att selektivt binda endast den del av T-celler som uttrycker en viss sekvens på T-cellreceptorn, vilket ska dämpa eller undvika överstimulering av T-celler. Att underlätta specifik T-cellinfiltration i tumörmikromiljön anses vara ett effektivt sätt att övervinna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

Prekliniska data har visat att NAP framkallar igenkänning av tumörer hos T-celler, vilket ändrar tumörer som inte svarar på anti-PD-L1 (kalla) till "heta" responsiva tumörer och har synergistisk antitumöraktivitet i kombination med anti-PDL1 hämmare i djurmodeller.

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 antikropp-fragment 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.

Naptumomab skiljer sig från konkurrerande tumörriktade terapier på grund av dess redan etablerade säkerhetsprofil i solida tumörer och en förhållandevis enkel och därmed kostnadseffektiv tillverkningsprocess. Säkerheten och toleransen för naptumomab som monoterapi och i kombination med standardiserad cancerterapi har fastställts i prövningar på människa omfattande mer än 300 patienter, i första hand med njurcellscancer.

Erfaren bolagsledning

Vi uppfattar att NeoTX satsar målmedvetet på att bygga upp sin expertis inom så kallade tumör-riktad superantigen (tumor-targeting superantigen, TTS). Bolaget tog över rättigheterna till NAP från Active Biotech under 2016 och ett ytterligare steg i riktning mot att flytta fram projektet togs i maj då bolaget köpte ett israeliskt bolag, InterTX, som är specialiserat på datorutveckling av läkemedel i tidigt skede, Computer-Assisted Drug Discovery. Grundaren av InterX, nobelpristagaren Roger Kornberg, är också aktiv som styrelseordförande och CSO i NeoTX. Bland InterX tidiga projekt finns en antikropp mot PD-L1 av liknande typ som AstraZenecas antikropp durvalumab och Mercks Keytruda. NeoTX har sammanlagt tre nobelprisvinnare som arbetar på olika positioner i bolaget och ger ett starkt kunskapsintensivt intryck.

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