

## Nytt fokus i kommande studier

### Tre nya studier närmar sig start

Active Biotech har målsättningen att starta tre nya studier under 2024 samtidigt som den utdragna fas 2a-studien inom multipelt myelom närmar sig slutet. Två av studierna ska fördjupa kunskapen om tasquinimods effekter på benmärgssjukdomen myelofibros, vilket är Active Biotechs nya fokus sedan bolaget uppdaterade sin strategi i slutet av förra året. Den tredje studien ska ytterligare dokumentera den farmakodynamiska effekten av laquinimod ögondroppar.

### Påfylld kassa ska räcka under 2024

Under fjärde kvartalet tillförde nyemitterade aktier 42 MSEK till kassan, som vid årsskiftet uppgick till 36 MSEK. Målsättningen är att kassan ska räcka under 2024, vilket förutsätter att förbrukningen sjunker ytterligare i jämförelse med 2023 då verksamheten slukade 47 MSEK.

En annan möjlighet är att affärsaktiveter kring laquinimod resulterar i ett licensavtal i år, även om vårt huvudscenario är att detta kan dröja till 2025. Vår bedömning är att en licenstagare kan vilja invänta resultaten från fas 1-studien som ännu inte har startat.

### Nya möjligheter med ändrat fokus

Bolagets nya fokus för tasquinimod, benmärgssjukdomen myelofibros, öppnar intressanta möjligheter och gör att substansen hamnar i något mindre konkurrensutsatt marknad jämfört med multipelt myelom. Förhoppningen är att tasquinimod ska dra fördel av att vara anti-fibrotisk och inte enbart lindra blodbrist och storlek på mjälten, som är fokus för dagens godkända läkemedel.

Men tasquinimod är inte ensamt om detta anspråk. Nyligen presenterade tyska Morphosys en stor fas 3-studie med sitt preparat pelabresib som kunde visa effekt på fibrotisk vävnad i benmärgen.

### Novartis lägger bud på Morphosys

Efter denna fas 3-studie har Novartis lagt ett bud på Morphosys till ett värde av 2,7 mdr USD, den andra stora affären inom myelofibros under det senaste året. Budet är bland annat motiverat av att Novartis lägger extra kraft på en global lansering av pelabresib, som tillhör en ny grupp av läkemedel kallade BET-hämmare.

### Basscenario kvarstår för Active Biotechs aktie

Vi behåller ett motiverat värde för Active Biotech på 1,5 SEK baserat på ett basscenario med licensaffärer 2025–26. Vi räknar vi med att nyhetsflöde under årets andra halva ska motverka oro för kapitalanskaffningar och placerar bolagets MF-projekt som främsta värde drivande faktor.

### Active Biotech

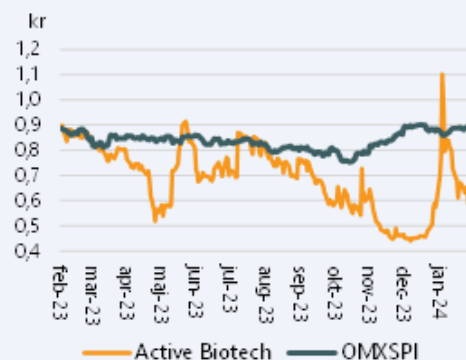
#### Rapportanalys

Datum 15 februari 2024  
Analytiker Sten Westerberg

#### Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling  
Styrelseordförande Michael Shalmi  
VD Helén Tuveesson  
Noteringsår 1997  
Listning Nasdaq Stockholm  
Ticker ACTI  
Aktiekurs 0,6kr  
Antal aktier, milj. 362  
Börsvärde, mkr 217  
Kassa, mkr 36  
Motiverat värde 1,5 kr  
Webbplats [www.activebiotech.com](http://www.activebiotech.com)

#### Kursutveckling se neste året



Källa: Refinitiv

#### Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Omsättning, riskjust.	0,0	0,0	30,2	12,5
Operativa kostnader	-46	-42	-40	-37
Nettoresultat	-46	-42	-10	-25
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,2 kr	0,0 kr	-0,1 kr
Likvida medel	36	44	34	40
Nyemission	43	50	0	30

Källa: Bolaget, Analysguiden

## Fokus skiftar mot myelofibros

Fokus i Active Biotech har sedan förra året övergått till myelofibros (MF) och tasquinimods möjligheter att behandla denna sällsynta benmärgssjukdom. Samtidigt har bolagets studie på patienter med svårt refraktärt multipelt myelom börjat generera fas 2a-data och en slutlig rapport kan vara klar i slutet av 2024.

Vi tolkar detta strategiskifte 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](https://clinicaltrials.gov) pågår i USA 69 kliniska studier (interventionella studier) som söker patienter inom myelofibros jämfört med 366 pågående studier inom multipelt myelom.

Active Biotech räknar med att i år inleds två studier inom MF, en i USA och en i Europa. Den europeiska studien drivs av det holländska hematolog-nätverket HOVON med huvudsäte vid Erasmus Medical Center i Rotterdam. Nätverket består av ett stort antal cancerkliniker i Holland, Belgien och Luxemburg. Studien, som bär namnet TasqForce, har ännu inte annonserats på HOVON:s (Stichting Haemato-Oncologie Volwassenen Nederland) hemsida men beräknas starta under årets tredje kvartal, vilket är en marginell försening jämfört med tidigare målsättning. Studien betecknas som en proof-of-concept fas 2 men det är i dagsläget inte känt hur många patienter som ska behandlas.

### Två holländska nätverk i täten

HOVON samarbetar med ett annat holländskt nätverk, cancerinstitutet Oncode, som står för huvuddelen av finansieringen efter det avtal som Oncode ingick med Active Biotech i februari 2022. Vi räknar med att slutresultat från studien åtminstone dröjer till slutet 2026 men att interimanalyser kan börja presenteras från slutet av 2025 eller början av 2026.

Med tanke på hur pass sällsynta PMF-patienter med sjukdomsåterfall är spekulerar vi i att rekrytering av patienter kan pågå i åtminstone 2 år.

Studien ska genomföras på kliniker i Nederländerna och i Tyskland. Oncode 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 behov<sup>1</sup>.

### Begränsade kostnader för Active

Oncode Institute är huvudfinansiär av studien medan Active Biotech levererar substans som redan finns i lager. Kostnaden för Active Biotech att delta i studien blir därmed låg, en viktig förutsättning med tanke på bolagets finansiella ställning.

I samband med att avtalet ingicks med Oncode Institute var förhoppningen att den kliniska studien skulle starta redan i början av 2023, men efter ett par förseningar är målsättningen nu att studien

<sup>1</sup> [www.oncode.nl/news/oncode-institute-enters-into-an-agreement-for-a-clinical-proof-of-concept-study](https://www.oncode.nl/news/oncode-institute-enters-into-an-agreement-for-a-clinical-proof-of-concept-study),

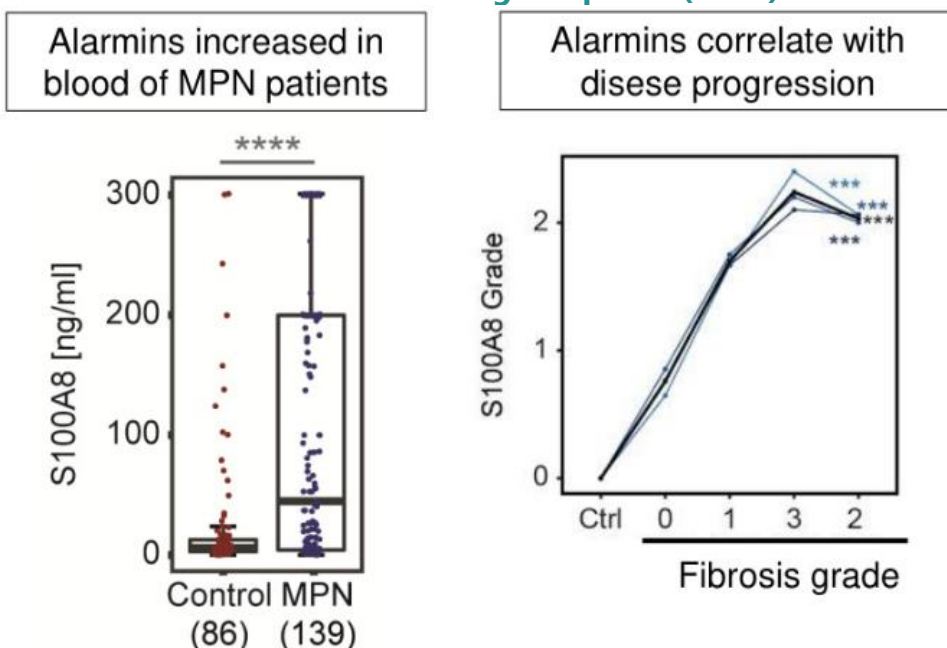
kan påbörja rekrytering av patienter under tredje kvartalet i år, en försening som i delårsrapporten förklaras med studiens komplexa uppbyggnad.

## Tasquinimod som monoterapi

Studien ska utvärdera tasquinimod som monoterapi för patienter med primär eller sekundär myelofibros som inte längre svarar på eller tål behandling med JAK-hämmare, dagens förstahandsval för patienter som är för sjuka för benmärgstransplantation.

Studien ska undersöka effekten av tasquinimod 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. Vidare kommer studien att testa möjligheten att använda alarminer som biomarkör för behandlingssvar 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.

## Alarminer korrelerar med benmärgsneoplasm (MPN)



Källa: Leimkühler et al, Cell Stem Cell 2021

I diagrammet till vänster visas att S100A8 ökade signifikant i blodprover från patienter med myeloproliferativa neoplasmer (MPN). PMF är den vanligaste sjukdomen inom den grupp av sjukdom som utgör MPN. Diagrammet till höger visar att samma protein korrelerar med uppbyggnaden av fibrotisk vävnad i benmärgen.

## 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.

Huvudprövare i studien ska vara Rebekka Schneider-Kramann, MD, PhD, och professor i cellbiologi vid RWTH Aachen University och chef för Institute of Cell and Tumor Biology vid Uniklinik RWTH Aachen. Schneider-Kramann är också knuten till Oncode Institute som huvudprövare och har nyligen tilldelats grant av Europeiska forskningsrådet (ERC) för sin forskning inom benmärgsfibros.

ERC ska stödja Schneider-Kramanns laboratorium med nästan två miljoner euro under en femårsperiod. Även vid sin förra tjänst på Erasmus Medical Center Rotterdam mottog hon grant från ERC. Schneider-Kramann och hennes team i Aachen vill använda nya metoder som de har etablerat för att hitta sätt att förhindra att fibros sprids okontrollerat och för att utveckla terapeutiska metoder för att vända effekterna av fibros.

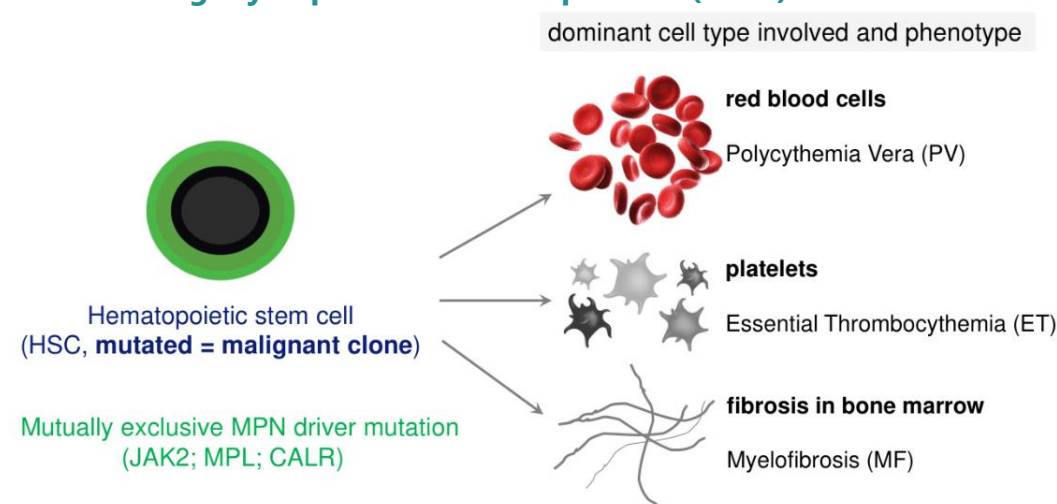
Som forskare har hon publicerat ett 90-tal forskningsartiklar och är medgrundare till Sequantrix AG, ett företag inriktat på translationell forskning om myelofibros.

### MD Anderson utför USA-studie

En andra studie med tasquinimod för myelofibros-patienter väntas starta inom kort vid MD Anderson Cancer Institute i Texas, ett av de ledande instituten inom amerikansk cancerforskning. Målsättningen är att studien ska inledas redan före halvårsskifte, men den har ännu inte annonserats på MD Andersons hemsida.

Active Biotech etablerade redan 2022 ett prekliniskt samarbete med MD Anderson om effekten av tasquinimod i olika musmodeller. Med tanke på sjukdomens sällsynthet och att många studier konkurrerar om att inkludera patienter förväntar vi oss att rekryteringsfasen av båda de planerade studierna kommer att vara i mer än 12 månader.

### Klassificering myeloproliferativa neoplasmer (MPN)



Källa: Audiocast, Rebekka Schneider-Kramann, december 2023

### 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 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.

### 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 i en studie som presenterades i december 2023 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 2,8 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 säriläkemedelsbolaget 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.

### Nytt PMF-preparat nära godkännande

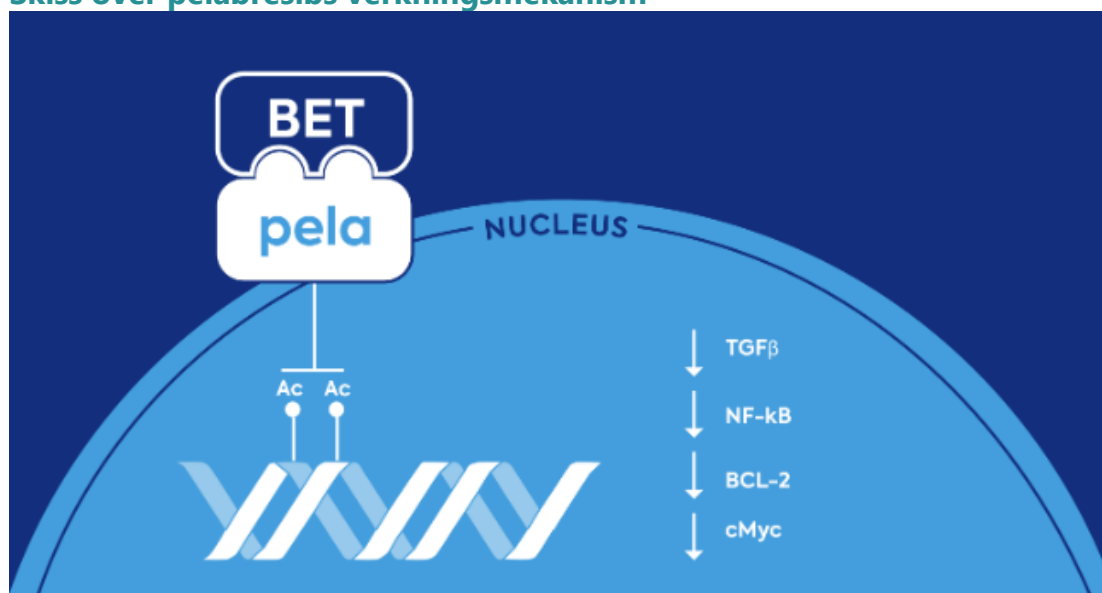
Liksom inom de flesta andra cancerområden pågår en intensiv jakt på att hitta nya medel även mot primär myelofibros. Flera av projekten

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 effektmått 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 presterades i december har det schweiziska bolaget Novartis lagt ett bud värt 2,7 mdr USD på Morphosys. Budets stöds av Morphosys styrelse och förväntas gå igenom.

## Finansiell diskussion och basscenario

I vårt huvudscenariot räknar vi med att Active Biotech har 70 procents sannolikhet att ingå ett licensavtal för laquinimod mot ögonsjukdomar under 2025. Med tanke på att substansen inte dokumenterats i en proof-of-concept studie i fas 2 räknar vi med ett "baktungt" avtal med en initial betalning på 4 MUSD. Totalt förväntar vi oss potentiella milstolpar om 150 MUSD och att laquinimod ögondroppar har 11 procents chans att lanseras år 2031 och uppnå toppförsäljning på 570 MUSD fem år senare.

Vi uppfattar att Active Biotechs immaterialrättsliga situation med flera användarpatent för laquinimod är god, trots att substanspatentet redan löpt ut. Denna faktor är avgörande för att bolaget ska kunna nå ett avtal i den storleksordning som vi skissar på.

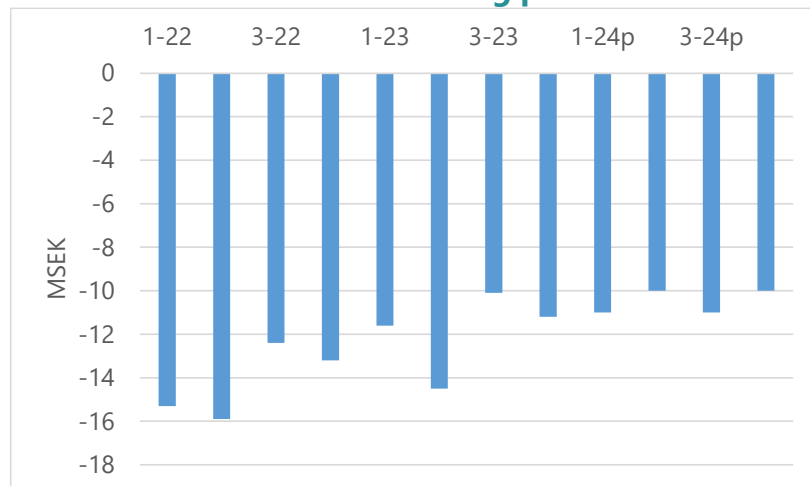
För att bolaget ska kunna nå ett licensavtal under 2025 räknar vi med att en kapitalanskaffning på 50 MSEK blir nödvändig under slutet av 2024.

För tasquinimod räknar vi med att ett licensavtal är möjligt under 2026 efter att interimdata från studierna i myelofibros (MF) har presenterats. I vårt konservativa basscenario räknar vi inte med att den pågående studien inom refraktärt multipelt myelom på egen hand kan generera ett licensavtal, trots att försäljningspotentialen är högre inom denna indikation. I värderingen av tasquinimod sätter vi ett högre värde på MF-indikationen med en toppförsäljning på 950 MUSD.

### Lägre kassaförbrukning under 2024

Vid ingången till 2024 uppgick bolagets kassa till 36 MSEK, vilket kan jämföras med 42 MSEK vid ingången till 2023. Vi tror att bolaget bör kunna bevara burnrate på en låg nivå under 2024 och att kassan med nöd och näppe kan ta verksamheten över årsskiftet. Detta basscenario vilar på det konservativa antagandet att inga affärsavtal ingås innan resultatet från årets tre planerade studier är delvis eller helt klara. Vi antar därmed en avvaktande syn till värdet av bolagets investeringar i multipelt myelom.

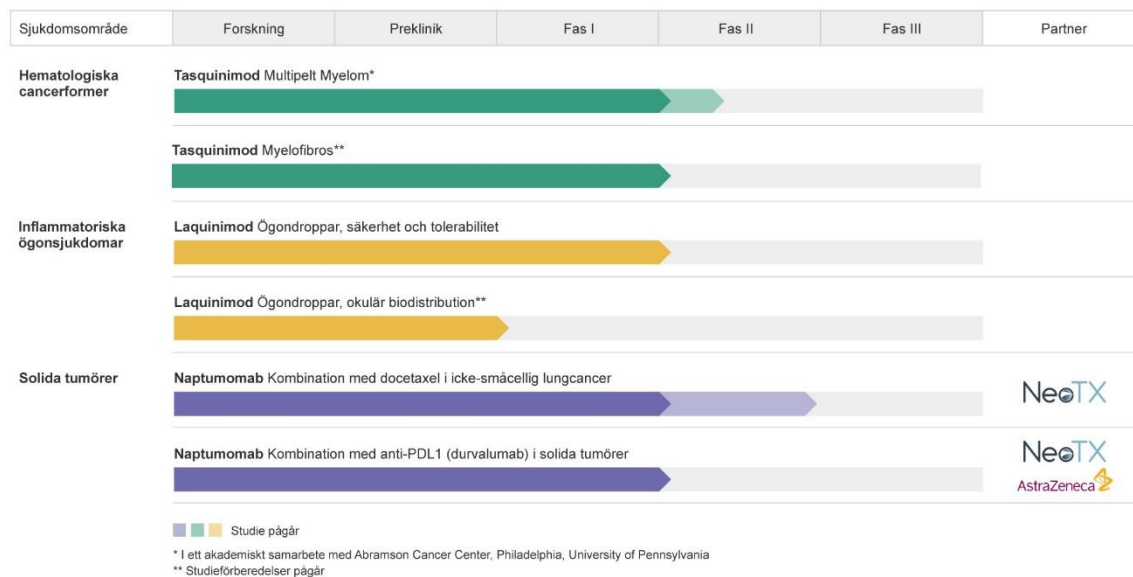
### Active Biotechs kassaförbrukning per kvartal



Källa: Bolagets rapporter, Analysguidens prognoser

Samtidigt konstaterar vi att affärsaktiviteten inom myelofibros är hög. Vi tror inte att Novartis hade valt att betala 2,7 mdr USD för Morphosys utan att pelabresibs starka fas 3-data inom området. Vi ser också att Sobis bud på CTI Bioscience om 1,7 mdr USD i maj förra året indikerar stora långsiktiga värden för 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.

## Active Biotechs projektportfölj



Källa: Active Biotech

## 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		130		11%	25%	568	17%
Tasq (myelofibros)		350		8%	25%	954	17%
Tasq (MM)		100		5%	14%	1 500	17%
Naptumomab		137		9%	27%	828	16%
Administration		-22		100%			
<b>Summa</b>	<b>1,5</b>	<b>695</b>	<b>477</b>				

\*) Ca hälften av underskottsavdrag på brutto 3,4 mdr kr är taget i anspråk  
Nuvarande aktier antal, mln 361,7

Källa: Analysguidens prognoser och antaganden

## 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 70 procentig sannolikhet för en milstolpe på 4 miljoner



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

I samma basscenario har vi antagit att tasquinimod kan nå en toppförsäljning på nästan 1 miljard USD inom myelofibros, trots sjukdomens relativt låga förekomst. Vi räknar med ett försäljningspris på 200 000 USD per årsbehandling. 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 sätter vi till 8 procent, motsvarande de låga siffror som är typiska för cancerläkemedel. Siffran hade kunnat vara ännu lägre om inte tasquinimods säkerhet varit förhållandevis väl belagt jämfört med de flesta andra cancerprojekt i tidiga kliniska faser.

Under 2024 räknar vi också med nya besked från NeoTX om positioneringen av naptumomab i kombination med immunomodulerande läkemedel. Vi uppfattar att bolaget står inför en kapitalanskaffning för att kunna driva vidare sitt mest framskrida projekt inom urotelial cancer.

## Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&amp;U-portfölj

Laquinimod	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p
Utvecklingskostnader, Mkr	17	12	14	4	4				
<b>Försäljning, USDm</b>						<b>0</b>	<b>0</b>	<b>92</b>	<b>186</b>
Antal patienter, målmarknad					125 000	125 000	125 000	125 000	125 000
Antagen andel					0%	0%	0%	5%	10%
Pris/behandling, USD					14 281	14 424	14 568	14 714	14 861
Milestones, USDm	<b>144</b> totalt	4	0	15	0	25	0	50	0
Royalty, USDm	<b>9%</b>	0	0	0	0	0	0	8	17
Sannolikhet för godkänt	<b>11%</b>								
<b>Riskjustering</b>	<b>70%</b>	<b>70%</b>	<b>25%</b>	<b>25%</b>	<b>12%</b>	<b>12%</b>	<b>11%</b>	<b>11%</b>	<b>11%</b>
Riskjust intäkter, SEKm	-6	28	0	37	0	31	0	64	18
WACC	<b>17%</b>	24	0	23	0	14	0	21	4
Nuvärde 2022, SEKm	<b>130</b>								
<b>Utspätt per aktie</b>	<b>0,3</b>								
Antal aktier, mln	477	efter nyemissioner 2023-24 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025							
Nuvarande antal aktier, mln	362								

Tasquinimod, PMF	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p
Utvecklingskostnader, Mkr	13	18	18	3	0				
<b>Försäljning, USDm</b>					<b>0</b>	<b>134</b>	<b>280</b>	<b>582</b>	<b>908</b>
Antal patienter, målmarknad				12 299	12 668	13 048	13 439	13 842	14 258
Antagen andel				0%	0%	5%	10%	20%	30%
Pris/behandling, USD				202 000	204 020	206 060	208 121	210 202	212 304
Milestones, USDm	<b>300</b> totalt	0	5	0	20	0	75	0	0
Royalty, USDm	<b>11%</b>	0	0	0	0	15	31	64	100
Sannolikhet för godkänt	<b>8%</b>								
<b>Riskjustering</b>	<b>100%</b>	<b>25%</b>	<b>25%</b>	<b>25%</b>	<b>25%</b>	<b>8%</b>	<b>8%</b>	<b>8%</b>	<b>8%</b>
Riskjust intäkter, SEKm	0	0	13	0	50	12	85	51	80
WACC	<b>17%</b>	0	0	9	0	27	5	33	23
Nuvärde 2022, SEKm	<b>350</b>								
<b>Utspätt per aktie</b>	<b>0,8</b>								
Antal aktier, mln	462	efter nyemissioner 2023-24 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025							
Nuvarande antal aktier, mln	362								

Naptumomab	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p
Försäljning, USDm					<b>0</b>	<b>0</b>	<b>162</b>	<b>492</b>	<b>828</b>
Antal behandlingar				0	0	0	2 000	6 000	10 000
Pris/behandling, USD		77 273	78 045	78 826	79 614	80 410	81 214	82 026	82 847
Milestones, USDm	<b>69</b>	0	4	0	15	0	25	0	25
Royalty, USDm	<b>11%</b>	0	0	0	0	0	18	54	91
Totala intäkter, USDm		0	4	0	15	0	25	18	79
Sannolikhet för godkänt	<b>9%</b>								
<b>Riskjustering</b>	<b>27%</b>	<b>27%</b>	<b>27%</b>	<b>11%</b>	<b>11%</b>	<b>9%</b>	<b>9%</b>	<b>9%</b>	<b>9%</b>
Riskjust intäkter, SEKm	0	8	0	13	0	18	13	57	65
WACC	<b>16%</b>	0	6	0	7	0	7	5	17
Nuvärde 2021, SEKm	<b>137</b>								
<b>Utspätt per aktie</b>	<b>0,3</b>								
Antal aktier, mln	462								
Nuvarande antal aktier, mln	362								

Analysguidens prognoser

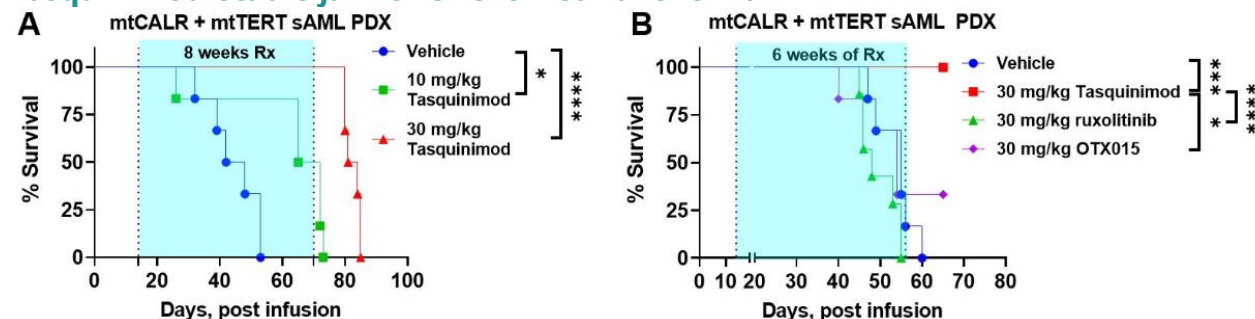
## Appendix –

### 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.

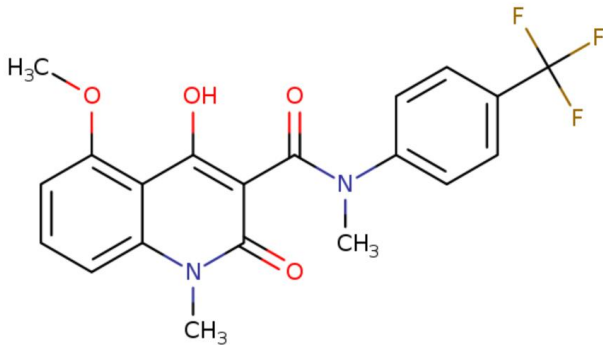
MD Anderson Cancer Center, där forskarna bakom studien verkar, planerar nu tillsammans med Active Biotech, att inleda en studie på PMF-patienter under 2024.

### 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.

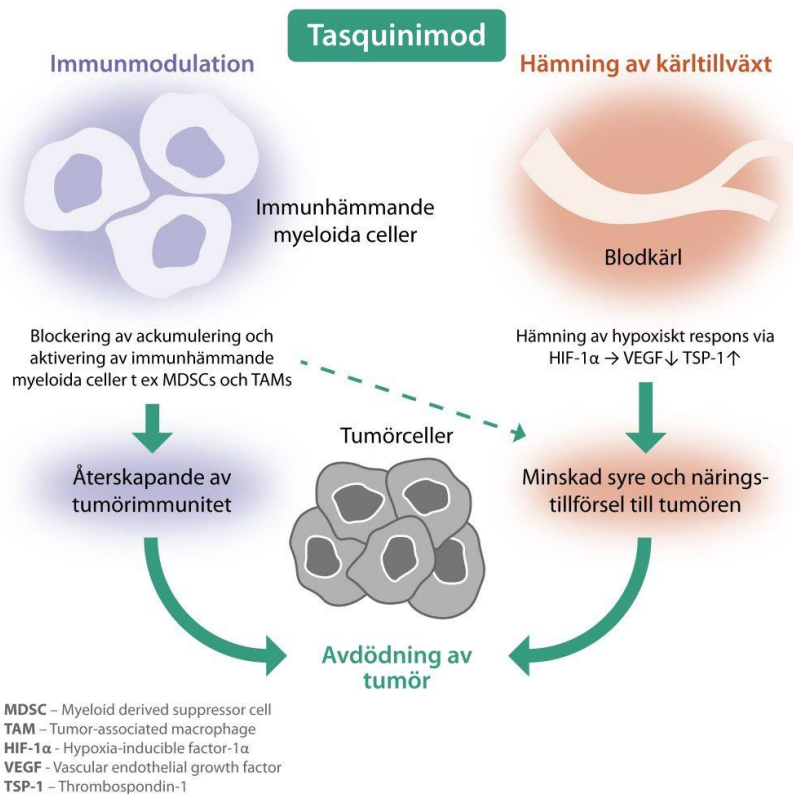
## Skiss över tasquinimods kemiska struktur



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.

## Modell över tasquinimods verkningsmekanism



## 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 fortsätter genomförs i samarbete med Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania.

Totalt har sex patienter så här långt avslutat behandling i B-delen med upprepade doser. En av dessa patienter (17 procent) har visat en varaktigt partiell respons. Denna studie inkluderar obotligt sjuka, relapsade patienter och den patient som svarade på tillägg med tasquinimod hade upphört svara på två tidigare kombinationer. Ytterligare upp till nio patienter kan komma att inkluderas i den senare B2-delen.

Denna studie bedrivs vid Abramson Cancer Center i Philadelphia, PA, och har ett par förseningar bakom sig, vilket kan förklaras av hård konkurrens om patienter inom området multipelt myelom. 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 försålades.

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.

## Söker partner till ögonprojektet

Active Biotech söker 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 presentades 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.

## 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, dvs 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 var från början planerad att starta under senare delen av 2023 men har nu en start under innevarande kvartal som ny målsättning.

Denna studie ska skapa ökad säkerhet kring ögondropparnas spridning i ögats bakre glaskropp och upprepa de positiva resultaten i kaninstudien. En ökad säkerhet kring biodistributionen i ögat bör öka villigheten för en partner 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, tex dendritiska celler, monocyter 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 uppnåtts 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

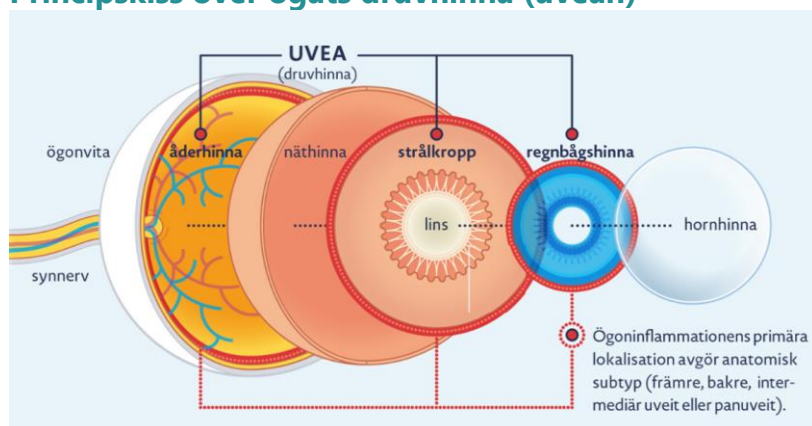
Den fullständiga förståelsen av laquinimods immunomodulerande verkningsmekanism är inte helt klarlagd i människa. Studier på möss visar att laquinimod påverkar det medfödda immunförsvaret via aktivering, agonism, av den så kallade aryl hydrocarbon-receptorn (AhR), så kallad AhR-agonism. Via denna mekanism 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.<sup>2</sup>

## 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 ruser 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

<sup>2</sup> The Aryl Hydrocarbon Receptor: A Mediator and Potential Therapeutic Target for Ocular and Non-Ocular Neurodegenerative Diseases 2020 Sep; 21(18): 6777



det leda till allvarliga ögonproblem såsom blindhet, starr, glaukom, permanenta skador på den optiska nerven och näthinneavlossning.

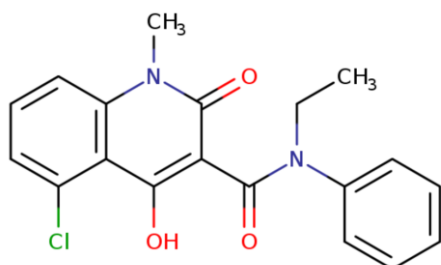
## Förekomst av uveit

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 västvärlden<sup>3</sup>. 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.

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



<sup>3</sup> [www.abbvie.se/patient-och-anhorig/ogon/uveit.html](http://www.abbvie.se/patient-och-anhorig/ogon/uveit.html)

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

## 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 inhemsk forskning men avtalet med Active Biotech har 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 musmodell<sup>4</sup>. 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 Nederländerna och Belgien. HOVON är beläget på Erasmus Medical Center i Rotterdam.

### Active Biotech behåller marknadsrättigheterna

Patentlicensavtalet med Oncode Institute ger institutet rätt att kliniskt utveckla tasquinimod för behandling av myelofibros. Däremot behåller 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,

---

<sup>4</sup> Cell Stem Cell; 2021 Apr 1;28(4):637-652

splenomegali (förstorad mjälte) och benmärgsfibros, skulle möta ett stort medicinskt behov<sup>5</sup>.

## Status som säräkemedel

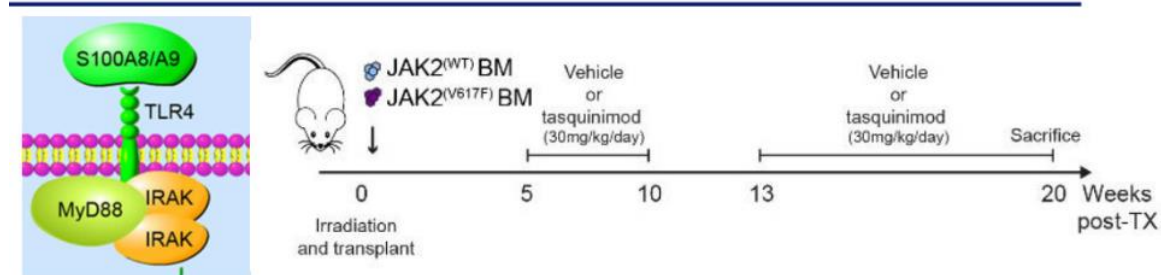
Myelofibros är en sällsynt form av blodcancer som tillhör gruppen myeloproliferativ neoplasia. Uppskattad årlig incidens i Europa är 0,4 – 1,3 fall per 100 000 personer, en så kallad ultra rare indication. I USA har FDA gett tasquinimod status som säräkemedel.

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

## Alarmin-TLR4 blockade: Tasquinimod in MPN



## NeoTX söker kapital till ny studie

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

<sup>5</sup> [www.oncode.nl/news/oncode-institute-enters-into-an-agreement-for-a-clinical-proof-of-concept-study](http://www.oncode.nl/news/oncode-institute-enters-into-an-agreement-for-a-clinical-proof-of-concept-study),

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](https://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. Bolaget söker finansiering till denna studie samtidigt som den pågående konflikten med terrororganisationen Hamas sannolikt försvårar klinisk forskning.

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 förra 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-

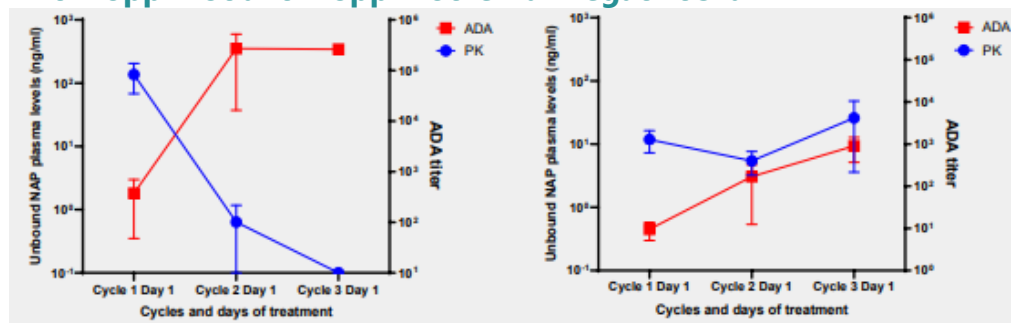
utvidgning (RP2D). Det framgår inte av presentationen om alla tumörsvår skedde på RP2D, vilket skulle få tumörsvaret att se bra ut. Det är också möjligt att antikroppar riktade mot läkemedlet har påverkat resultatet (se nedan). På den positiva sidan innehåller studien två fullständiga tumörsvår, Complete 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 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 blodbana.

## 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 NeoTX, Active Biotech och The Hebrew University i Jerusalem publicerade nyligen en artikel i *Journal of Translation Medicine* som fördjupar bilden av fusionsproteinets verkningsmekanism.<sup>6</sup> 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. Tumöreffekten härleddes från ett inflammatoriskt svar från kroppens eget immunförsvar där tumörens immunsuppressiva närmiljö (TME,

<sup>6</sup> Azulay et al. *Journal of Translational Medicine* (2023) 21:222

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 immunförsvaret 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 tumörytan. 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.

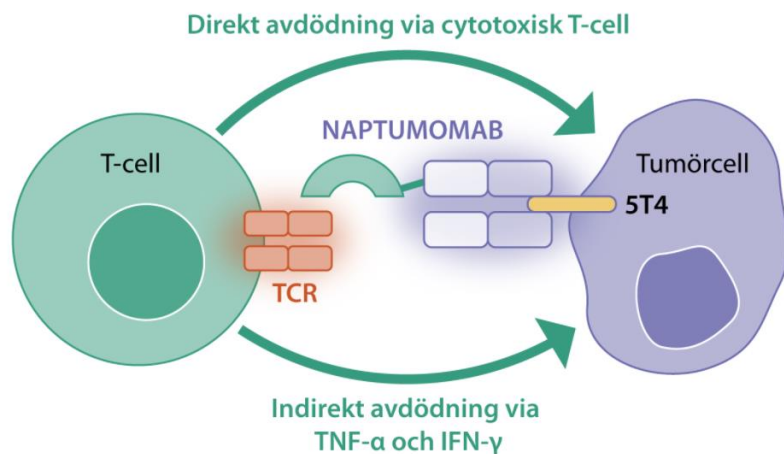
Superantigenet har utformats speciellt för att selektivt binda endast den del av T-celler som uttrycker en viss sekvens på T-cellreceptorn, vilket ska dämpa eller undvika överstimulering av T-celler. Att underlätta specifik T-cellinfiltration i tumörmikromiljön anses vara ett effektivt sätt att övervinna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

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 tumörtytan 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.



## Disclaimer

Aktiespararna, [www.aktiespararna.se](http://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