

Planering för kommande studier

Studier inom nytt huvudområde närmar sig start

Active Biotech har utpekat blodcancerformen myelofibros som sitt nya huvudområde, ett område som röner stort industriellt intresse. Två samarbeten har etablerats för att få i gång kliniska studier med tasquinimod, ett i USA och ett i Holland. Vi räknar med att den amerikanska studien kan börja behandla patienter under slutet av året och att den holländska studien startar strax efteråt.

En huvudförklaring till det långsamma studieförloppet är att myelofibros är en ovanlig sjukdom och att endast en viss grupp av denna population kan inkluderas i de planerade studierna. I ett konservativt scenario tror vi det kan dröja till 2026 innan första preliminära data kan presenteras från USA-studien.

Ny ögonstudie startar i USA

Samtidigt har bolagets samarbete kring laquinimod ögondroppar tagit ett steg framåt med en fas 1-studie som nu aktivt letar efter deltagare i USA. Studien inkluderar patienter med ögonsjukdom och ska ge ny information om hur väl substansen tränger in i ögat till de bakre delar av glaskroppen som ska behandlas.

Prövningsledaren räknar med att ett första resultat från studien kan presenteras mot slutet av året och vi bedömer att positiva data skulle öppna för förhandlingar om utlicensiering av projektet.

Slutresultat inom multipelt myelom

Bolagets tidigare satsning inom multipelt myelom närmar sig långsamt en slutredovisning som förväntas ske före årsskiftet. Studien söker dock fortfarande patienter till den avslutande delen och tidplanen kan vara optimistisk.

Goda effektdata skulle stärka bolagets position inom det besläktade området myelofibros, men vi räknar inte längre med att ett avtal kan nås för fortsatt utveckling inom benmärgssjukdomen multipelt myelom, som redan har en lång rad av olika behandlingar godkända.

Motiverat värde sänks till 1,3 kronor (1,5)

Mot bakgrund av otillräcklig finansiering har samarbetspartnern NeoTX dragit ned på naptumomab-projektet. Vi sänker värderingen och räknar inte längre med en milstolpe till Active Biotech under 2025.

Med 25 miljoner SEK i kassan kommer även Active Biotech behöva ny finansiering inom kort och vi höjer prognos för utspädning. Dessa två effekter sammantaget leder till att motiverat värde sänks till 1,3 kronor (1,5).

Active Biotech

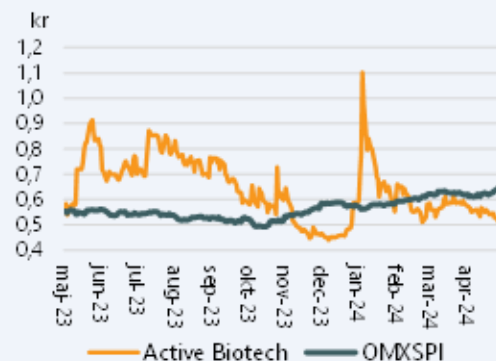
Rapportanalys

Datum 14 maj 2024
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Michael Shalmi
VD Helén Tuveesson
Noteringsår 1997
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACTI
Aktiekurs, kr 0,53
Antal aktier, milj. 362
Börsvärde, mkr 192
Kassa, mkr 25
Motiverat värde 1,3 kr
Webbplats www.activebiotech.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Omsättning, riskjust.	0,0	0,0	24	13
Operativa kostnader	-46	-39	-40	-37
Nettoresultat	-46	-39	-16	-25
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,1 kr	0,0 kr	-0,1 kr
Likvida medel	36	47	31	37
Nyemission	43	50	0	30
Direktavkastning	0%	0%	0%	0%

Källa: Bolaget, Analysguiden

Motiverat värde är en uppfattning om vad bolaget borde vara värt givet Analysguidens huvudscenario. Det är inte samma sak som att aktiekursen ska spegla detta värde.

Huvudprojekt närmar sig start

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

De båda studierna är prövarledda och utförs av akademiska center, MD Anderson i USA och HOVON i Holland, som står för merparten av kostnaderna. MD Anderson i Houston, ett ledande cancercenter i USA, räknar med att starta sin studie i september, något senare än den initiala bedömningen.

Studien lades upp i databasen clinicaltrials.org i mars i år och uppdaterades den tredje maj. Vi noterar att studien ännu inte omnämns på MD Andersons egen hemsida där elva kliniska studier inom myelofibros står uppräddade som rekryterande patienter. Studiens prövningsledare Lucia Masarova anges som prövningsledare för en av dessa studier och i ytterligare tre studier inom andra områden.

Active Biotech skriver i delårsrapporten att bolaget räknar med start av MD Anderson-studien under årets första halva, men anger inte om det rör sig om första behandlad patient (FPI) eller om det är den administrativa processen som avses. Enligt MD Andersons uppdatering på clinicaltrials.gov ska studien starta i slutet av september. En omfattande screening-process och låg förekomst av den utvalda patientgruppen arbete skapar en utmaning avseende tidplan för första behandling av patient.

Totalt ska trettio tre patienter med olika former av MF ingå och studien förväntas pågå i flera år med ett slutresultat planerat till maj 2029. Under perioden fram till 2029 kommer Active Biotech ha möjlighet att presentera interimanalyser, så kallat futilitetstest. Studien är dessutom öppen, vilket medger för deltagande ledare och läkare att kommunicera viktiga delresultat.

Första delresultat kan dröja till 2026

I ett konservativt och långsamt scenario tror vi att första interimanalys kan dröja till 2026. MD Anderson är en av de största och mest besökta cancercentren i USA men också det enda som ska sköta rekrytering av alla trettio tre patienter, vilket talar för ett långsamt förlopp.

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

Två studiearmar ska inkluderas

Patienter som uppfyller en lång rad av kriterier ska delas in i två grupper. En grupp utgörs av personer som inte längre svarar på eller

får försämrade blodvärden vid behandling med JAK-hämmaren ruxolitinib (Jakafi, Incyte Pharmaceuticals), det läkemedel som utgör standard vid behandling av MF när patienterna inte längre har möjlighet till benmärgsoperation. Dessa patienter, som riskerar ett snabbt negativt förlopp, ska behandlas med tasquinimod monoterapi.

Den andra gruppen som ska inkluderas i studien utgörs av patienter som får behandling med ruxolitinib men inte svarar tillräckligt väl. En daglig dos av tasquinimod ska läggas till under upprepade behandlingscykler om 28 dagar. Primärt effektmått i studien anges på clinicaltrials.gov som säkerhet och biverkningar, men eftersom det är en fas 2-studie tror vi att traditionella effektparametrar för MF-studier kommer att vara primärt effektmått, t ex objektiva tumörsvår, effekt på förstörd mjälte och på benmärgsfibros.

Möjlighet till jämförelser med historiska tal

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

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

I monoterapi-kohorten räknar vi med att prövningsledaren utgår från historiska tal för objektiva tumörsvår, effekt på mjälten och utbredning av benmärgsfibros för att på så sätt bedöma om effekt kan konstateras.

Europeisk MF-studie förbereds

Utöver MD Anderson-studien i USA räknar Active Biotech med att i år även kunna annonsera start av en andra MF-studie. Studien är prövarledd av ett holländskt nätverk av cancerkliniker, HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland). Prövningsledare är Dr Rebekka Schneider-Kramann som i Actives årsredovisning uppger att hon har två målsättningar; dels validera den sjukdomseffekt på myelofibros som hon redovisat i djurmodeller, dels fördjupa förståelsen av substansens verkningsmekanism i den mikromiljö i benmärgen där sjukdomen bryter ut.

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

En möjlig kommunikation i närtid är att studien har godkänts av europeiska läkemedelsverket EMA och av den etiska kommitté som prövningsledaren måste vända sig till. Därefter kan inklusion av cancerkliniker och screening av potentiella deltagare starta. HOVON har tillgång till ett stort antal cancerkliniker i Holland, Belgien och Luxemburg. Dessutom är planen att inkludera kliniker i Tyskland.

I studien samarbetar HOVON med ytterligare ett holländskt nätverk, cancerinstitutet Oncode, som står för huvuddelen av finansieringen av studien efter det avtal som Oncode ingick med Active Biotech i februari 2022. Vi spekulerar att ca 20 patienter inkluderas i studien som ska undersöka en grupp av monoterapi med tasquinimod i patienter som inte längre svarar på eller tolererar ruxolitinib. Vi spekulerar att interimanalys kan presenteras under 2026 utan att studien ännu nått full rekrytering.

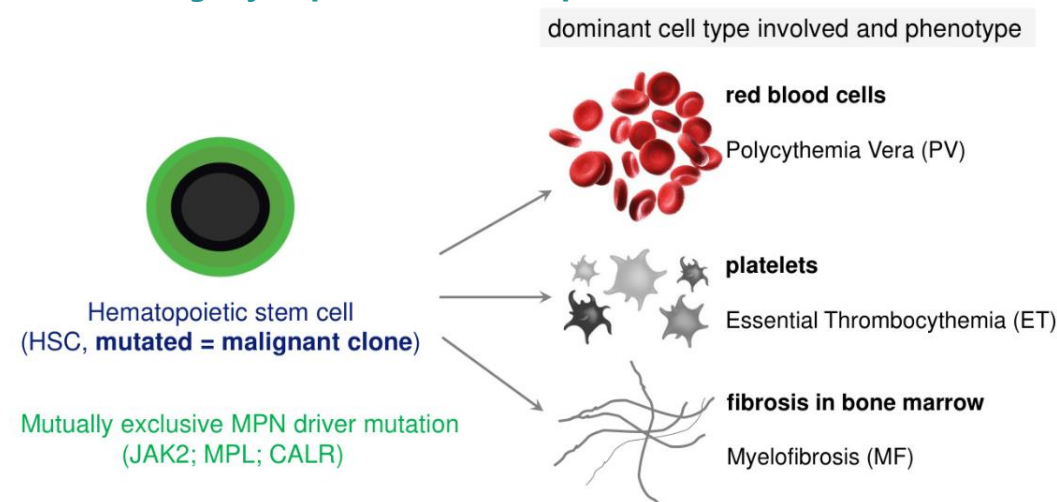
HOVON är för tillfället involverat i ytterligare en MF-studie, HO134, som inkluderar 70 patienter. HO134 testar pacritinib (Vonjo, Sobi Pharmaceuticals), en nyligen godkänd JAK2-hämmare, på patienter som ska genomgå stamcellsoperation, en mindre sjuk patientpopulation som inte bör krocka med rekrytering till tasquinimod-studien.

Förseningar vanligt i PMF-studier

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

Det är svårt att dra slutsatser och jämföra förloppet i studier som har olika effektparametrar, men förseningen kan ändå ge en fingervisning om trögheten i genomförandet. Vi förutsätter att tasquinimods prövningsledare i dagsläget har lämnat in studien för godkännande till EMA och EC.

Klassificering myeloproliferativa neoplasmer (MPN)



Källa: Rebekka Schneider-Kramann; audiocast, december 2023

Traditionella effektmått för MF-studie

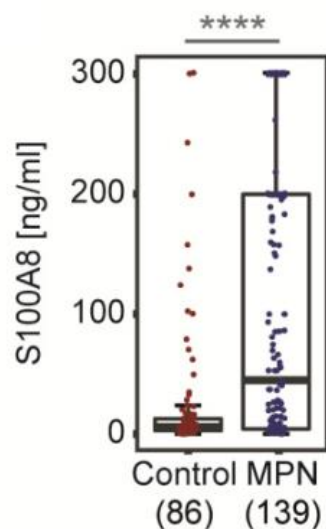
HOVON-studien ska undersöka effekten av tasquinimod både på mjältens volym och på bildandet av fibros i benmärgen. Vi räknar med att SVR (spleen volume reduction) kommer att vara primärt effektmått och att fibros blir sekundärt effektmått vid sidan av traditionella säkerhetsmått.

Studien är translationell och ska undersöka möjliga biomarkörer, t ex alarmin S100A8 och S100A9, för potentiellt 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. Tasquinimod har i tidigare cancerstudier visat att det blockerar både S100A9 och proteinet HDAC4 som har onkogen effekt i olika solida tumörer.

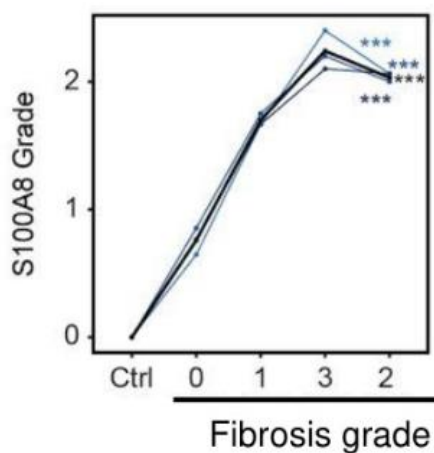
Oncode-institutet, som finansierar studien, argumenterar i ett pressmeddelande från 2023 att sjukdomsmodifierande behandlingar av typen tasquinimod, som kan förbättra blodvärden, förstora mjälte och benmärgsfibros, skulle möta ett stort medicinskt behov¹.

Alarminer korrelerar med benmärgsneoplasm (MPN)

Alarmins increased in blood of MPN patients



Alarmins correlate with disease progression



Källa: Leimkühler et al, Cell Stem Cell 2021

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

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

Medicinskt behov inom MF

Jämfört med multipelt myelom, där tasquinimod också dokumenteras, anser vi att det medicinska behovet av innovation kan vara större inom MF, som i dagsläget domineras den äldre JAK-hämmaren ruxolitinib och tre nyare substanser som på olika sätt också blockerar signalvägen JAK-STAT. Ruxolitinib (Jakafi, Incyte Pharmaceuticals) förväntas i år sälja för nästa tre miljarder USD.

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

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

Nya läkemedel på väg

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

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

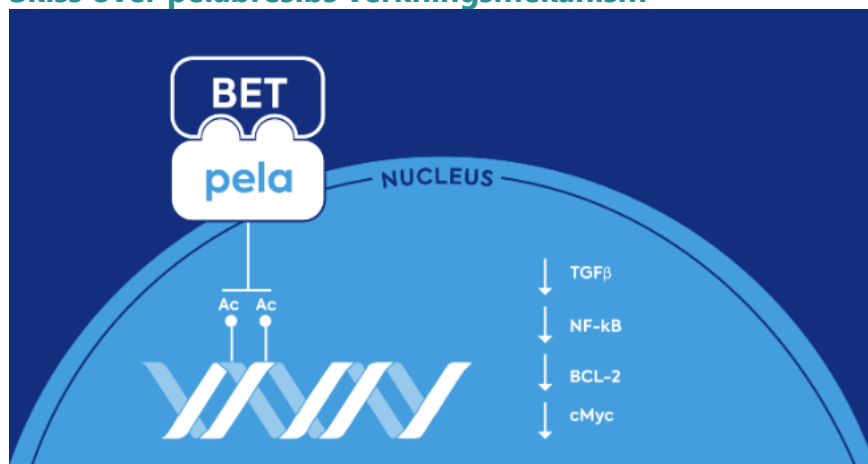
Ny BET-hämmare nära godkännande

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

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

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

Skiss över pelabresibs verkningsmekanism



Källa: Morphosys hemsida

Ett av de sekundära 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 presenterades i december har den schweiziska läkemedelskoncernen Novartis lagt ett bud värt 2,7 mdr EUR på Morphosys. Budet antas reflektera värdet som Novartis knyter till pelabresib och implicerar att produkten blir en blockbuster, alltså när en försäljning över 1 miljard USD. Pelabresib förväntas lämnas in för godkännande i Europa och USA i mitten av 2024.

Svårigheter inom MF-forskning

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

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

komplexet som pekats ut som avgörande i de prekliniska effektdata som presenterats.

Ny laquinimod-studie startar

I december 2023 tecknade Active Biotech ett samarbetsavtal om en klinisk studie av laquinimod med Global Ophthalmic Research Center (GORC), Los Altos, Kalifornien. Studien ska utvärdera om laquinimod ögondroppar (10 mg/mL topikal beredning) i tillräcklig mängd når ögats bakre kammare, så kallad biodistribution, för att ge svar på om fortsatt utveckling av substansen mot ögonsjukdomen bakre icke-infektiös uveit är intressant. Försökspersonerna kommer att doseras med ögondroppar före elektiv vitrektomi och därefter ska prover tas från glaskropp, främre kammarevätska och blodplasma för att analyseras för koncentrationen. Active Biotech stödjer studien med studieläkemedel och relaterade kostnader.

Den tidigare fas 1-studien, som redovisades 2023, inkluderade friska deltagare medan denna andra fas 1-studie ska inkludera tolv patienter med misstänkt eller konstaterad ögonsjukdom. Alla patienter står på tur för elektiv vitrektomi, en ögonkirurgi som innebär att ögats glaskropp och bakre delar undersöks, och vid behov tas bort.

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

Högre doser testas i nya studien

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

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

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

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

Rekrytering till USA-studien påbörjad

Enligt databasen clinicaltrials.org har rekrytering av patienter till studien påbörjats. Studien leds av Quan Dong Nguyen, professor i oftalmologi, medicin och pediatrik, vid Stanford University School of Medicine. Studien bedrivs vid Spencer Center for Vision Research på the Byers Eye Institute i Kalifornien. Dr Nguyen anges som sponsor och prövningsledare i studien men Active Biotech skriver i sitt pressmeddelande att bolaget stödjer studien med läkemedelssubstans och relaterade transportkostnader.

Det primära effektmåttet utgörs av prover på nivån av aktiv substans i ögonvätska och plasma efter fjorton dagars behandling före kirurgin. Sekundärt effektmått utgörs av säkerhetsparametrar. I opublicerade studier på kanin har forskarna testat dosnivåer fem gånger högre än högsta dos på människa, vilket bör ge en god säkerhetsmarginal.

Dr Nguyen är en ofta citerad forskare inom oftalmologi och kan med sin organisation Global Ophthalmic Research Center (GORC) bidra med viktiga insikter till substansens farmakokinetik. Han är också ordförande vid International Ocular Inflammation Society.

Parallellt med studien avser Active Biotech att inleda kommersiella aktiviteter för att hitta en partner för fortsatt utveckling av laquinimod i patienter med uveit. Vi ser en chans att ett sådant avtal kan träffas under nästa år, förutsatt att den nya studien ger goda data på biodistribution och säkerhet.

I vår värdering av projektet har satt en 70-procentig sannolikhet på att ett avtal kan nås under 2025 med en första betalning på 4 MUSD. Med tanke på projektets tidiga fas och brist på data från uveit-patienter tror vi inte på en större affär. Totalt har vi antagit att affären skulle kunna medföra 115 miljoner USD i intäkter, varav merparten efter en kommersialisering kring år 2030.

Fortsatt arbete med patentskydd

Arbetet med att stärka patentskyddet kring tasquinimod och laquinimod har fortgått under 2023. Denna aspekt av bolagets båda helägda substanser är central för att skapa kommersiellt värde i projekten eftersom de ursprungliga substanspatenten redan har löpt ut.

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

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

Laquinimod skyddas i nuläget av tretton patent och patentansökningar, varav ett beviljat patent sträcker sig till 2040.

NeoTX drar ned på aktivitet

Vi noterar att samarbetspartnern NeoTX har avslutat en av sina tre kliniska studier med naptumomab estafenatox (NCT05894447), det fusionsprotein som Active Biotech licensierade till NeoTX under 2016. Som orsak till avbrottet anges otillräcklig finansiering. Studien var den senaste påbörjade och hade inte kommit i gång med rekrytering av patienter. Vi ser en risk att denna brist på finansiering spillar över även på en av de andra studierna, där NAP kombineras med durvalumab inom olika solida tumörer. Studien sker i samarbete med AstraZeneca vilket borde innebära att finansiering kan säkras om kliniska data är uppmuntrande. Vi uppfattar att planen är att gå vidare med en expansionskohort på högsta tolererade dos, men att denna fas ännu inte har påbörjats.

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

Samtidigt pekar allt på att studien med NAP i kombination med docetaxel (NT-NAP-102-1) är slutförd och att redovisning av resultat kan presenteras redan under årets första halva. Denna fas 2a-studie har bedrivits på amerikanska kliniker och inkluderar trettioåtta patienter med framskriden och obotlig icke-småcellig lungcancer. Vi tror dock att denna indikation blir svår för NeoTX att gå vidare med eftersom konkurrens är så stor.

Det osäkra finansiella läget för NeoTX gör att vi inte längre ser chans för betalning av milstolpe på 4 miljoner USD till Active Biotech under 2025–26.

Finansiell diskussion och basscenario

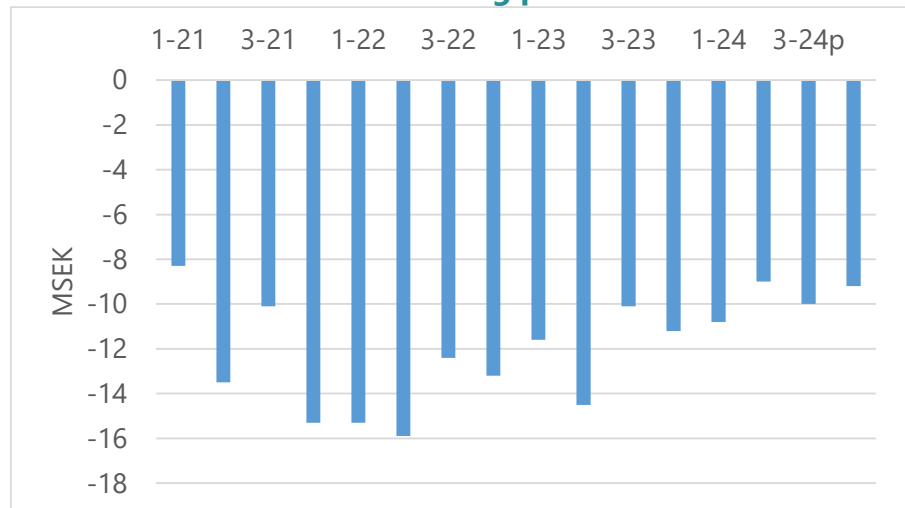
Kassaförbrukning i Active Biotech låg under första kvartalet kvar på en nivå strax under jämförelseperioden 2023. Kassan minskade med 11 miljoner SEK under kvartalet och uppgick vid utgången av kvartalet till 25 miljoner SEK, vilket knappast kan täcka bolagets rörelsekapitalbehov under kommande 12-månadersperiod.

Vi spekulerar i att de tre prövarledda studier som nu är på väg att starta inte tillåter att kapitalförbrukning minskar tydligt från nuvarande nivå. Samtidigt går bolagets studie inom multipelt myelom, som också är prövarledd, in i ett avslutande skede. Prövarledda studier är betydligt mer ekonomiska att delta i än så kallade sponsorledda studier, där bolaget betalar för att kontraktera en CRO och får stå för hela eller merparten av investeringen.

Trots det räknar vi i vårt huvudscenario med att Active Biotech behöver skaffa nytt kapital inom den kommande 6-månadersperioden. Däremot ser vi ingen risk för att bolaget närmar sig en punkt där styrelsen måste upprätta kontrollbalansräkning. Ett krav på kontrollbalansräkning uppkommer då hälften av det registrerade aktiekapitalet är förbrukat men detta kapital uppgår endast till 1,8 miljoner SEK.

Vi spekulerar också i att intäkter från ett licensieringsavtal för laquinimod inte är möjliga förrän tidigast nästa år. 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. Vi sätter en 70-procentig sannolikhet för att ett avtal ingås under 2025.

Active Biotechs kassaförbrukning per kvartal



Källa: Bolagets rapporter, Analysguidens prognoser

Nyemission trolig i år

För att bolaget ska kunna nå ett licensavtal under 2025 och ha möjlighet att fullfölja sina åtaganden i pågående och planerade kliniska räknar vi med att en kapitalanskaffning i år på 50 MSEK med en teckningskurs på 35 öre.

För tasquinimod räknar vi med att ett licensavtal är möjligt under 2026–27 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.

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

Active Biotechs projektportfölj

Sjukdomsområde	Forskning	Preklinik	Fas I	Fas II	Fas III	Partner
Hematologiska cancerformer	Tasquinimod Multipelt Myelom					Penn Medicine
	Tasquinimod Myelofibros*					MD Anderson HOVON
Inflammatoriska ögonsjukdomar	Laquinimod Ögondroppar, säkerhet och tolerabilitet					Stanford MEDICINE GORC
	Laquinimod Ögondroppar, okulär biodistribution					
Solida tumörer	Naptumomab Kombination med docetaxel i icke-småcellig lungcancer					NeoTX
	Naptumomab Kombination med anti-PDL1 (durvalumab) i solida tumörer					NeoTX AstraZeneca
<p>■ Studie pågår</p> <p>* Studieförberedelser pågår</p>						

Källa: Active Biotech

Som ett resultat av otillräcklig finansiering för NeoTX och en något större utspädning från årets förväntade nyemission sänker vi motiverat värde för Active Biotech till 1,3 kronor per aktie (1,5). Vi räknar då med ett positivt nyhetsflöde under hösten kring de båda planerade MF-studierna. Vi tror också att positiva säkerhetsdata i studien med tasquinimod på patienter med multipelt myelom kan stöda fortsatt affärsutveckling.

Vi räknar med ett försäljningspris på 200 000 USD per årsbehandling inom MF. Som en jämförelse har Vonjo (pacritinib, SOBI Pharmaceuticals) ett listpris i USA på ca 240 000 USD före rabatter som tillkommer. Sannolikheten för att tasquinimod ska nå detta scenario med toppförsäljning om 950 miljoner USD år 2033 sätter vi

till 8 procent, motsvarande de låga siffror som är typiska för cancerläkemedel. Siffran hade kunnat vara lägre om inte tasquinimods säkerhet varit förhållandevis väl belagt jämfört med de flesta andra cancerprojekt i tidiga kliniska faser.

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		138		11%	25%	568	17%
Tasq (myelofibros)		350		8%	25%	954	17%
Tasq (MM)		87		5%	14%	1 500	17%
Naptumomab		118		9%	27%	828	16%
Administration		-23		100%			
Summa	1,3	670	525				

*) 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

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p	2031p	2032p	2033p	2034p
Utvecklingskostnader, Mkr	14	12	14	4					
Försäljning, USDm					0	92	186	375	568
Antal patienter, målmarknad					125 000	125 000	125 000	125 000	125 000
Antagen andel					0%	5%	10%	20%	30%
Pris/behandling, USD					14 568	14 714	14 861	15 010	15 160
Milestones, USDm	144 totalt	4	0	15	0	50	0	25	0
Royalty, USDm	9%	0	0	0	0	8	17	34	51
Sannolikhet för godkänt	11%								
Riskjustering	70%	70%	25%	25%	11%	11%	11%	11%	11%
Riskjust intäkter, SEKm	-5	28	0	37	0	64	18	65	56
WACC	17%	24	0	23	0	21	4	13	9
Nuvärde 2022, SEKm	138								
Utspätt per aktie	0,3								
Antal aktier, mln 525 efter nyemissioner 2023-24 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025									
Nuvarande antal aktier, mln 362									

Tasquinimod, PMF	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p	2031p	2032p	2033p	2034p
Utvecklingskostnader, Mkr	13	18	18	3					
Försäljning, USDm					280	582	908	945	954
Antal patienter, målmarknad					12 299	13 439	13 842	14 258	14 685
Antagen andel					0%	10%	20%	30%	30%
Pris/behandling, USD					202 000	208 121	210 202	212 304	214 427
Milestones, USDm	300 totalt	0	5	0	75	0	0	100	0
Royalty, USDm	11%	0	0	0	31	64	100	104	105
Sannolikhet för godkänt	8%								
Riskjustering	100%	25%	25%	25%	8%	8%	8%	8%	8%
Riskjust intäkter, SEKm	0	0	13	0	85	51	80	163	84
WACC	17%	0	0	9	33	17	23	40	17
Nuvärde 2022, SEKm	350								
Utspätt per aktie	0,7								
Antal aktier, mln 505 efter nyemissioner 2023-24 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025									
Nuvarande antal aktier, mln 362									

Naptumomab	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p	2031p	2032p	2033p	2034p
Försäljning, USDm					0	492	828	1 171	1 352
Antal behandlingar					0	6 000	10 000	14 000	16 000
Pris/behandling, USD		77 273	78 045	78 826	81 214	82 026	82 847	83 675	84 512
Milestones, USDm	70	0	0	5	0	40	0	0	0
Royalty, USDm	11%	0	0	0	0	54	91	129	149
Totala intäkter, USDm	0	0	0	5	0	94	91	129	149
Sannolikhet för godkänt	9%								
Riskjustering	27%	27%	27%	11%	9%	9%	9%	9%	9%
Riskjust intäkter, SEKm	0	0	0	4	0	63	61	87	100
WACC	16%	0	0	2	0	19	16	20	20
Nuvärde 2021, SEKm	118								
Utspätt per aktie	0,2								
Antal aktier, mln 525									
Nuvarande antal aktier, mln 362									

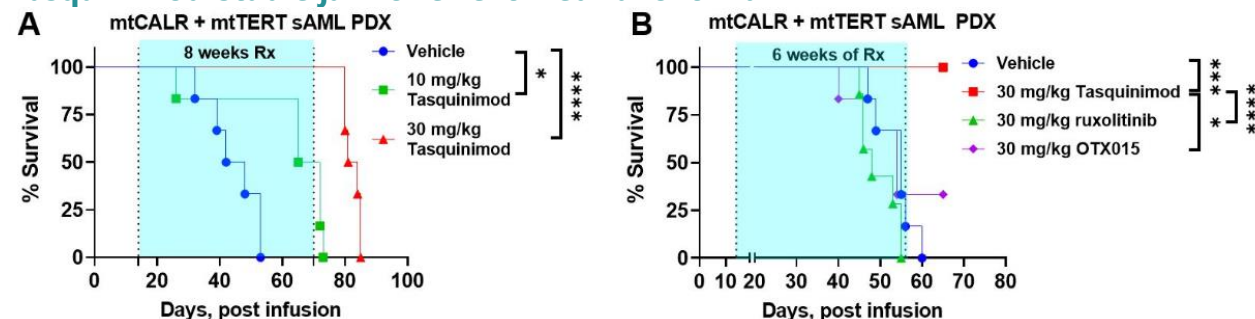
Analysguidens prognoser

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.

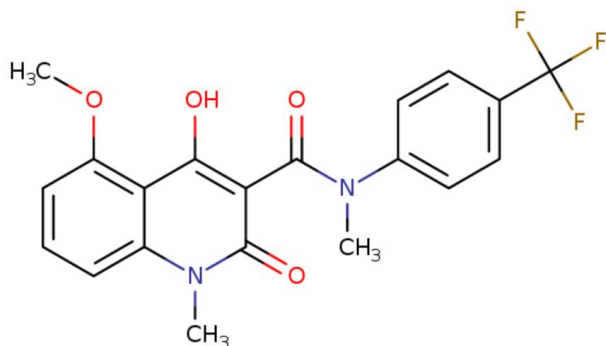
MD Anderson Cancer Center, där forskarna bakom studien verkar, planerar nu tillsammans med Active Biotech, att inleda en studie på PMF-patienter under 2024.

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.

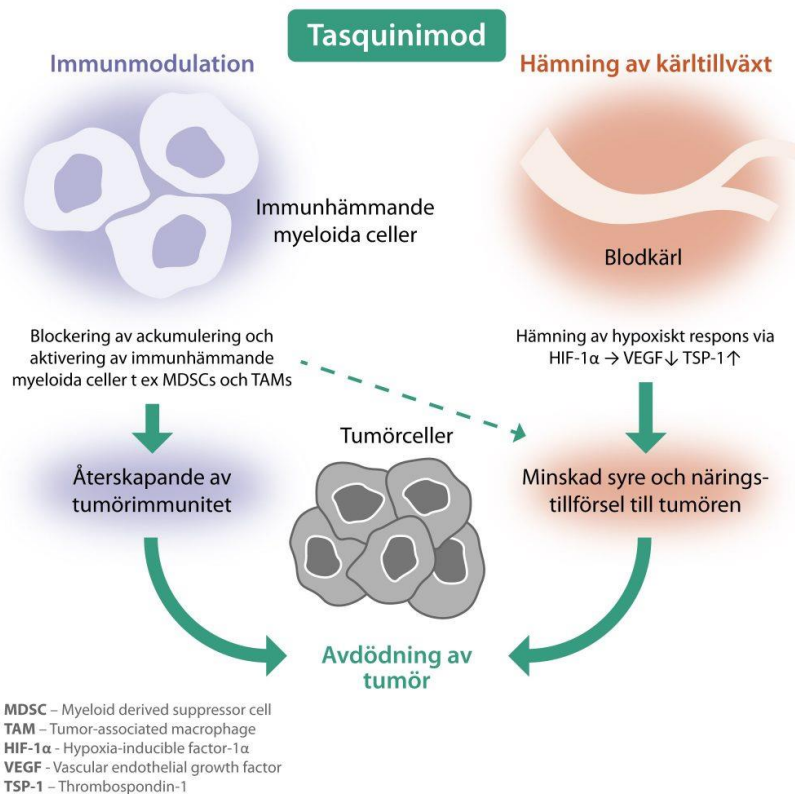
Skiss över tasquinimods kemiska struktur



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



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 HOVON-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 Onco 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 Sequanrix 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. Vi räknar med att första patient av totalt 33 planerade behandlas före årets slut.

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 ca två år.

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 sär läkemedel 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 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.

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, relapserade 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.

NeoTX-data AACR 2023

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

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

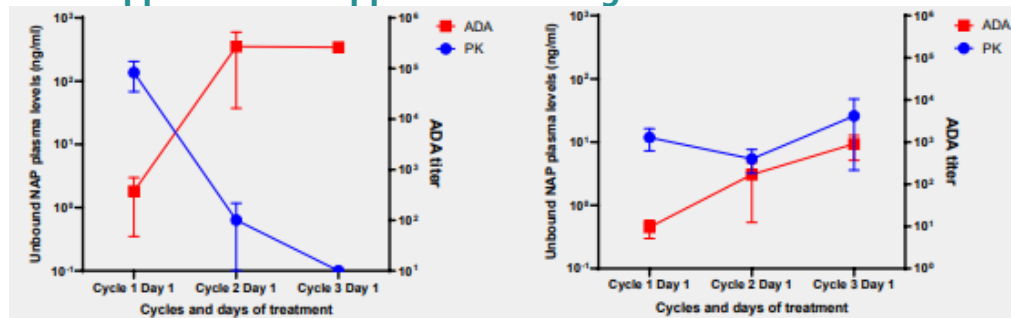
Det måttliga svaret kan förklaras av att 23 av alla patienter fick behandling på den dos som rekommenderas för en framtida fas 2-utvidgning (RP2D). Det framgår inte av presentationen om alla tumörsvårskedde på RP2D, vilket skulle få tumörsvaret att se bra ut. Det är också möjligt att antikroppar riktade 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: NeoTX, ACCR 2023 poster

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

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

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.² 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, 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

² Azulay et al. *Journal of Translational Medicine* (2023) 21:222

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-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

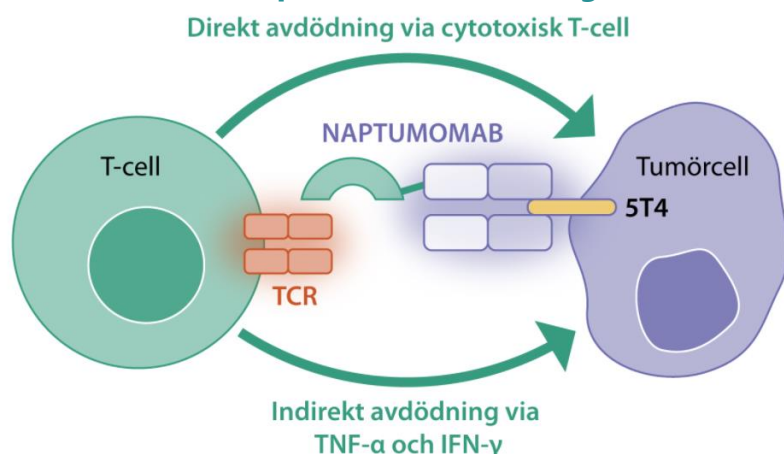
underlätta specifik T-cellinfiltration i tumörmikromiljön anses vara ett effektivt sätt att övervinna resistens mot PD-L1-blockad.

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

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, 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