

Byter fokus med ny strategi

Strategisk översyn avslutad

Active Biotechs styrelse har avslutat en strategisk översyn av bolagets helägda tillgångar, tasquinimod och laquinimod. Tasquinimod testas sedan 2019 på patienter med framskridet multipelt myelom och vi tolkar bolagets delårsrapport som att det inte är aktuellt att gå vidare på egen hand till en proof-of-concept-studie inom detta område.

Fokus för tasquinimod riktas nu mot samarbetet med nederländska Stichting Haemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON) och Stichting Onco Institute (Onco) inför den kommande proof-of-concept-studien på patienter med myelofibros, en studie som är planerad att starta i början av nästa år. Studien är baserad på positiva prekliniska resultat som publicerades under 2020. Nyligen förvärvade SOBI ett godkänt preparat för myelofibros för 1,7 miljarder USD.

Partner söks till ögonprojekt

I det helägda projektet laquinimod i ögondropsformulering, som just avslutat en fas 1-studie, är planen att söka en kommersiell partner i stället för att driva projektet vidare på egen hand. Bolaget ska komplettera fas 1-studien med en klinisk studie på substansens spridning till de bakre delarna av glaskroppen. Sedan tidigare finns data på kaninöga, en studie som tillsammans med fas 1-studien ska redovisas på en konferens i början av september.

Jakten på kapital fortsätter

Active Biotechs kassa minskade med 14 miljoner SEK under andra kvartalet och uppgick vid halvårsskiftet till endast 16 miljoner SEK. För att täcka det kortfristiga behovet har bolaget ingått ett låneavtal om 20 miljoner SEK med två större aktieägare. Under tiden fortsätter jakten på finansiering för att säkra projektens långsiktiga överlevnad. Vi räknar inte längre med att bolaget ska genomföra en större finansiering av en POC-studie.

Osäkerhet kring finansiering präglar värderingen

Active Biotech saknar i dagsläget långsiktig finansiering. Det innovativa ögonprojektet ligger i en tidig klinisk fas och stora investeringar återstår för en potentiell framtida partner. Bolagets delägda projekt naptumomab rör sig vidare mot nya studier i regi av NeoTX.

Vi behåller motiverat värdet för Active Biotech på 1,5 SEK. Vår uppfattning är att uppsidan till stor del bygger på möjligheten att nå ett licensavtal för laquinimod under 2024, men även övriga projekt har möjlighet att överraska.

Active Biotech

Rapportanalys

Datum 31 augusti 2023
Analytiker Sten Westerberg

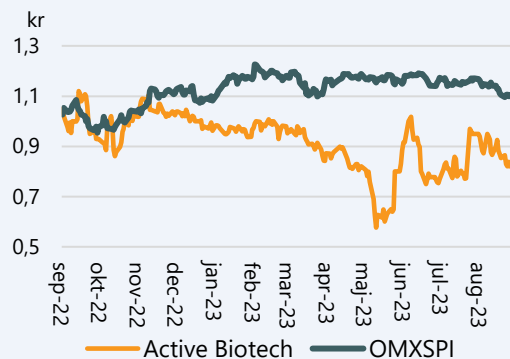
Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Michael Shalmi
VD Helén Tuveusson
Noteringsår 1997
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACTI
Aktiekurs 0,80 kr
Antal aktier, milj. 265
Börsvärde, mkr 212
Kassa, mkr 16

Webbplats

www.activebiotech.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2021	2022	2023p	2024p
Omsättning	0	0	0	3
Operativa kostnader	-49	-58	-46	-67
Nettoresultat	-49	-58	-46	-64
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,2 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	53	42	16	51
Nyemission/Lån	76	47	20	100

Källa: Bolaget, Analysguiden

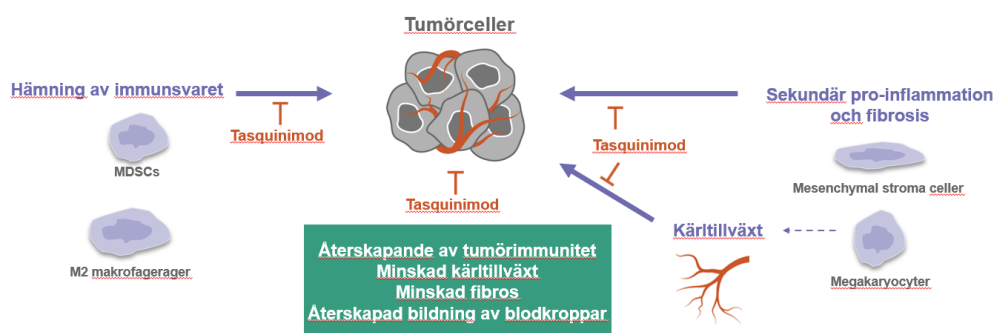
Myelofibros-projektet startar studie

I februari förra året ingick Active Biotech ett patentlicensavtal med holländska Oncode Institute, en organisation knuten Erasmus Medical Center i Rotterdam. Avtalet ger Oncode rättigheten att utveckla tasquinimod mot sjukdomen myelofibros, en sällsynt form av blodcancer. En proof-of-concept-studie är planerad till att starta i början av nästa år. Oncode Institute är huvudfinansiär av studien och Active Biotech levererar substansen till studien. Den tredje parten i avtalet, Stichting Haemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON), är ett stort holländskt nätverk av kliniker som bedriver kliniska prövningar inom hematologiska cancerformer.

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

Oncode är primärt engagerat i att stödja inhemska forskning. Avtalet med Active Biotech har sannolikt sin grund i att Oncode-forskaren Rebekka Schneider, knuten Erasmus MC, tidigare fått Oncode-stöd för sin forskning kring tasquinimods verkningsområde. Hennes publicerade prekliniska studier har visat att tasquinimod förbättrar myelofibros i en experimentell musmodell¹. 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.

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



Förkortning: MDSC-Myeloid derived suppressor cells;

1

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 fun-

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

gerar 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, splenomegali (förstorad mjälte) och benmärgsfibros, skulle möta ett stort medicinskt behov².

SOBI förvärvar nytt medel mot myelofibros

Under 2022 godkände FDA ytterligare en JAK-hämmare, pacritinib, för behandling av myelofibros. Produkten har lanserats av CTI Biopharma Corp under namnet VONJO och riktar sig till patienter med svår trombocytopeni, låga nivåer av blodplättar, ytterligare en möjlig följd av insjuknande i benmärgssjukdomen myelofibros.

CTI Biopharma köptes upp i maj i år av hematologibolaget SOBI, som betalade 1,7 miljarder USD.

Status som sär läkemedel

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 sär läkemedel.

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

Senare symtom inkluderar förstoring av mjälten, ökad risk för infektioner, nattliga svettningar och feber. Sjukdomen är förknippat med förkortad överlevnad och dödsorsaker inkluderar benmärgssvikt och omvandling till akut leukemi. Den behandling som i första hand över-

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

vägs är benmärgstransplantation för lämpliga individer. Dåliga värden för röda blodkroppar och anemier behandlas med erytropoetin 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 artikeln 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.

Studien planerad att starta i början av nästa år

I samband med att avtalet ingicks med Oncode Institute förra året var förhoppningen att den kliniska studien skulle starta redan i början av 2023. Nu är målsättningen att studien kan påbörja rekrytering vid kliniker i Holland och Tyskland i början av 2024. Med tanke på hur sällsynt sjukdomen är 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 mindre än 1 000 patienter insjuknar med MF i det aktuella geografiska området och att mindre än hälften av dessa kan vara aktuella att inkludera i studien.

Söker partner till ögonprojektet

Den 7 september sker en presentation av laquinimods ögondroppsförmulering 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 presenteras 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 aktie marknaden.

Under tiden ska bolaget genomföra en farmakokinetisk studie, en biodistributionsstudie, på människa. Studien ska belägga resultaten som

redovisats i kaninstudien, d v s att terapeutiska nivåer når ögats bakre delar efter topikal applikation på näthinnan. Studien ska ledas av Byers Eye Institute vid Stanford University i USA, med professor Quan Dong Nguyen som huvudprövare. Studien planeras starta under senare delen av 2023.

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

NeoTX ökar aktiviteten

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

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

Startar kombination med Keytruda

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

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

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

Resultat på AACR i april

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

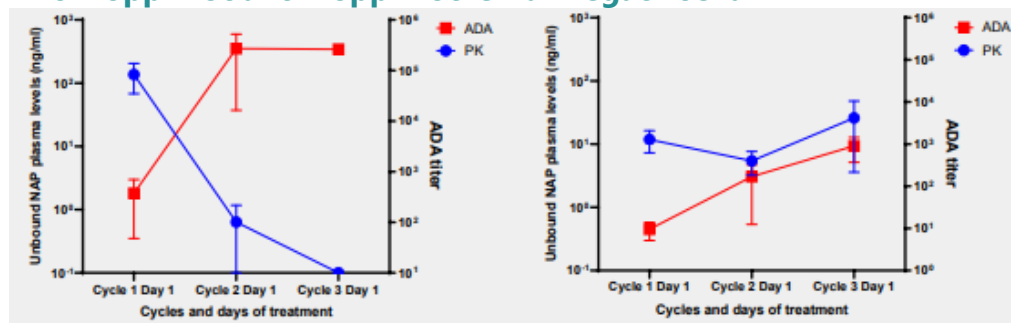
Det måttliga svaret kan förklaras av att 23 av alla patienter fick behandling på den dos som rekommenderas för en framtida fas 2-utvidgning (RP2D). Det framgår inte av presentationen om alla tumörsvårskedde på RP2D, vilket skulle få tumörsvaret att se bra ut. Det är också möjligt att antikroppar riktade 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 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.³ 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

³ Azulay et al. *Journal of Translational Medicine* (2023) 21:222

immunsuppressiva närmiljö (TME, tumor micro-environment) omvandlas till ett proinflammatoriskt tillstånd. Tillståndet medför en ökning av infiltration av T-celler (CD8), immunaktivering och hög T-celldiversitet.

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

ASCO-data för tasquinimod

Active Biotech presenterade nya data på tasquinimod vid den årliga ASCO-konferensen i juni. 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).

Totalt har fem patienter så här långt behandlats med upprepade doser i B-delen. En av dessa patienter (20 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 B-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. Enligt Emergingmeds hemsida pågår 268 kliniska studier inom detta fält i USA.

I den inledande A-delen testades tasquinimod som monoterapi utan andra läkemedel. Stabil sjukdom, alltså att tumören slutar växa, observerades hos två av de tio behandlade patienterna. Till skillnad från i B-delen noterades inga fall av partiell respons i A-delen, alltså att tumörvolym krympte tillräckligt för att uppfylla de kriterier som ställts upp av International Myeloma Working Group (IMWG).

Studiens B-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. Totalt ska tolv patienter inkluderas i B1-delen, där behandlingen stegvis testar högre doser, så kallad doseskalering.

Start för B2-delen kan vara nära

I B2-delen, som ännu inte är påbörjad, är planen att ytterligare nio patienter adderas till de tre patienter som nått behandling på maximalt tolererad dos (MDT), troligen 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 under andra halvan av

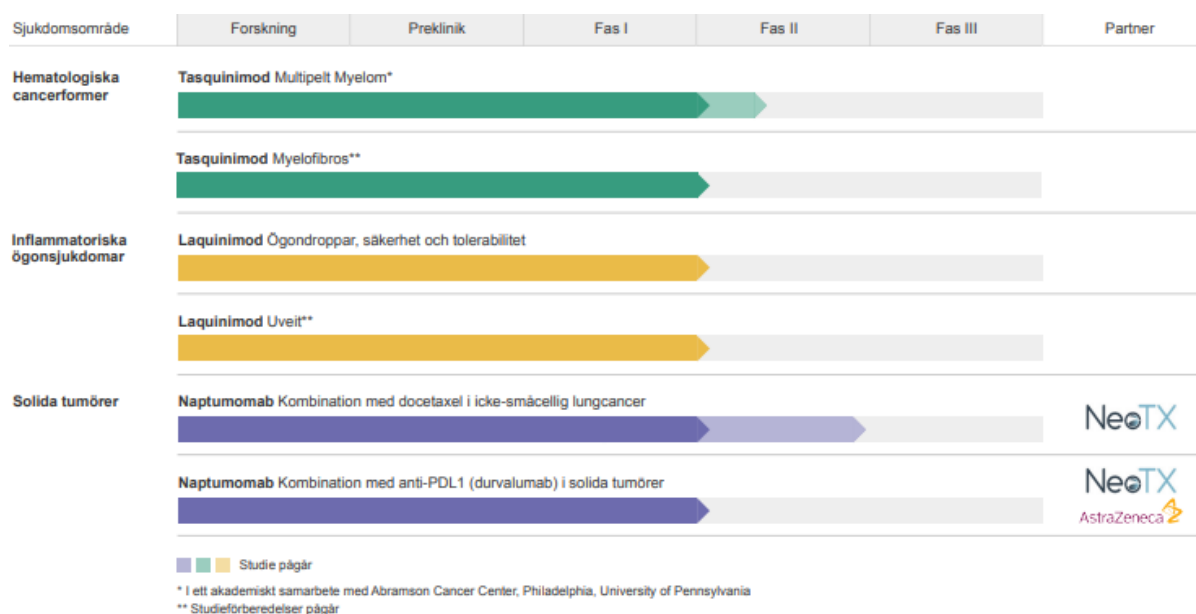
2024, alltså tydligt bortom den punkt som bolagets nuvarande kassa tillåter.

Finansiell diskussion och scenario

Active Biotechs kassaposition vid utgången av andra kvartalet var 16 MSEK och bolaget uppger att detta belopp ska räcka till utgången av 2023. Kassaförbrukningen under senaste kvartalet var 14 MSEK. Bolagets marknadsvärde på ca 225 MSEK visar ett mått av skepsis mot utvecklingsprojekten och utgör en potentiell möjlighet för investerare. I vårt försök till värdering, baserat på en mängd osäkra antaganden, tror vi att en mindre kapitalanskaffning på 100 MSEK är nödvändigt för att driva bolaget vidare men det finns en möjlighet att lösa den finansiella situationen med ett licensavtal.

Active Biotechs projektportfölj

Källa: Active Biotechs årsredovisning



Översyn leder till minskat kapitalbehov

Den strategiska översyn som styrelsen genomfört pekar i riktning mot att bolaget inte längre avser att på egen hand finansiera POC-studier, vare sig för tasquinimod i multipelt myelom eller laquinimod. För laquinimod ser vi möjlighet att bolaget kan nå ett licensavtal i slutet av nästa år. Chanserna att gå vidare med tasquinimod inom multipelt myelom bör ha minskat med styrelsens besked, men vi räknar med att ledningen fortsätter dokumentera substansen för att stödja den externt finansierade myelofibros-studien. Multipelt myelom är en mycket konkurrensutsatt marknad och vi tror att substansen har lägre chanser att nå marknaden i denna indikation än vad laquinimod har i sin uveit-indikation.

Basscenario på 1,5 SEK per aktie kvarstår

Givet vårt basscenario med utlicensiering av laquinimod under slutet av 2024 behåller vi motiverat värde för Active Biotech på 1,5 SEK. Värdet är baserat på ett konservativt scenario som vi tecknar i tabellen på sid 9.

Den minskade utspädningen från nyemission motverkas av något sämre villkor vid en utlicensiering av laquinimod samt att sannolikheten för tasquinimod i multipelt myelom minskar. I gengäld har tasquinimods chanser inom myelofibros ökat med Oncode-avtalet i augusti i år och vi inväntar start av den holländska studien för att ytterligare utvärdera kommersiell potential.

Marknadens ovilja att räkna in värden för bolagets projekt är inte direkt ologisk. De stora värdena i ett forskningsbolag låter vänta på sig till dess en substans når proof-of-concept, ett steg som Active Biotech i dagsläget inte verkar ha möjlighet att ta på egen hand. Men på andra sidan ger denna snåla värdering en betydlig uppsida i aktien om positiva nyheter kan rapporteras.

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		193		11%	24%	568	17%
Tasquinimod		299		7%	23%	985	17%
Naptumomab		188		10%	24%	1 160	16%
Administration		-45					
Summa	1,5	635	430				

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

Nuvarande aktier antal, mln 265,1

Källa: Analysguidens prognoser och antaganden

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod	2023p	2024p	2025p	2026p	2029p	2030p	2031p	2032p
Utvecklingskostnader, Mkr	20	20						
Försäljning, USDm					90	273	552	557
Antal patienter, målmarknad					125 000	125 000	125 000	125 000
Antagen andel					5%	15%	30%	30%
Pris/behandling, USD					14 424	14 568	14 714	14 861
Milestones, USDm	285 totalt	10	0	25	100	0	100	0
Royalty, USDm	12%		0	0	11	33	66	67
Sannolikhet för godkänt	11%							
Riskjustering	90%	24%	24%	11%	11%	11%	11%	11%
Riskjust intäkter, SEKm	-13	-3	0	27	118	35	178	72
Nuvärdesjust, SEKm	17%		0	17	46	12	51	14
Nuvärde 2022, SEKm	193							
Utspätt per aktie	0,4							
Antal aktier, mln	430	efter nyemission 2023 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2024-25						
Nuvarande antal aktier, mln	265							

Tasquinimod	2023p	2024p	2025p	2026p	2029p	2030p	2031p	2032p
Utvecklingskostnader, Mkr	15	10	5					
Försäljning, USDm					234	473	717	966
Antal patienter, målmarknad					350 000	350 000	350 000	350 000
Antagen andel					1%	2%	3%	4%
Pris/behandling, USD					66 970	67 639	68 316	68 999
Milestones, USDm	260 totalt	0	10	0	75	0	150	0
Royalty, USDm	10%		0	0	23	47	72	97
Sannolikhet för godkänt	7%							
Riskjustering	90%	23%	23%	7%	7%	7%	7%	7%
Riskjust intäkter, SEKm	0	0	23	0	71	34	160	70
Nuvärdesjust, SEKm	17%	131	0	16	0	28	11	45
Nuvärde 2022, SEKm	299							
Utspätt per aktie	0,7							
Antal aktier, mln	430	efter nyemission 2023 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2024-25						
Nuvarande antal aktier, mln	265							

Naptumomab	2023p	2024p	2025p	2026p	2029p	2030p	2031p	2032p
Försäljning, USDm					482	812	984	1 160
Antal behandlingar					6 000	10 000	12 000	14 000
Pris/behandling, USD			77 273	78 045	80 410	81 214	82 026	82 847
Milestones, USDm	69	0	4	0	15	25	0	0
Royalty, USDm	11%		0	0	53	89	108	128
Totala intäcker, USDm		0	4	0	15	78	89	108
Sannolikhet för godkänt	10%							
Riskjustering	12%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Riskjust intäkter, SEKm	0	3	0	12	62	71	86	102
Nuvärdesjust, SEKm	16%	0	3	0	8	25	26	27
Nuvärde 2021, SEKm	188							
Utspätt per aktie	0,6							
Antal aktier, mln	305							
Nuvarande antal aktier, mln	265							

Analysguidens prognoser

Appendix – Laquinimod mot ögoninflammation

Laquinimod är ett immunmodulerande, anti-inflammatoriskt preparat inom gruppen av quinoliner, som verkar genom modulering av myeloida immunceller, alltså immunceller som alstras av benmärgen. Bland denna celltyp märks flera celler med stor betydelse för immunförsvaret, t ex dendritiska celler, monocytter och makrofager. Laquinimod utvecklades i samarbete med Teva för behandling av den neurodegenerativa sjukdomen multipel skleros, men samarbetet avbröts sedan signifikant effekt på primärt studiemål endast 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.⁴

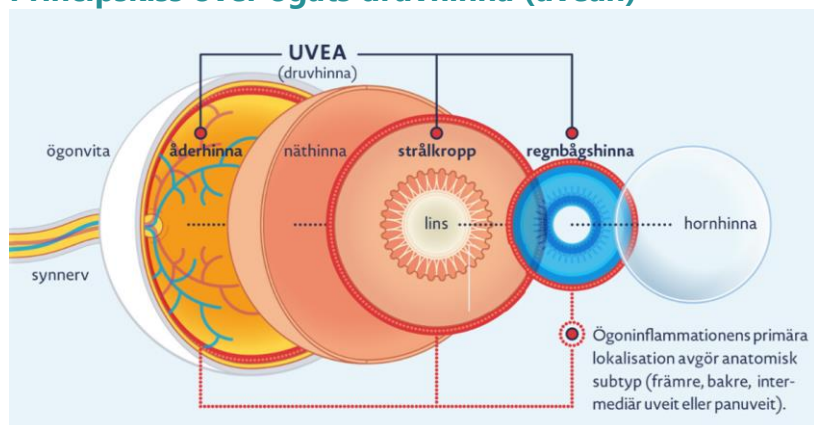
Bakgrund till sjukdomen icke-infektiös uveit

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

⁴ The Aryl Hydrocarbon Receptor: A Mediator and Potential Therapeutic Target for Ocular and Non-Ocular Neurodegenerative Diseases 2020 Sep; 21(18): 6777

och upplever prickar som rusar i synfältet. Många symtom vid uveit är en direkt följd av inflammationen, men vissa kan uppstå till följd av komplikationer på grund av exempelvis glaukom (grön starr) eller näthinneavlossning.

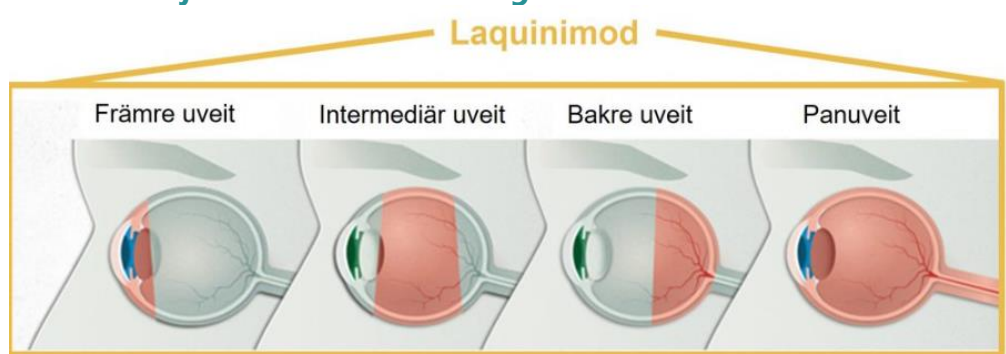
Principskiss över ögats druvhinna (uvean)



Källa: Abbvie

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

Skiss över sjukdomens lokalisering



Källa: Active Biotech

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 västvärlden⁵. 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 kortikostero-

⁵ www.abbvie.se/patient-och-anhorig/ogon/uveit.html

ider eller TNF-antikroppen Humira. Höga doser av orala eller injicerade kortikosteroider är förenade med allvarliga biverkningar, som till exempel sömnstörningar, humörsvängningar och hormonella rubbningar. En fördel för laquinimod är att detta preparat ska ges som en ögon-droppe, vilket skulle göra injektionen onödig. Humira ges som systemisk injektion medan kortikosteroider ges till patienten, antingen systemiskt eller via lokal injektion i ögat.

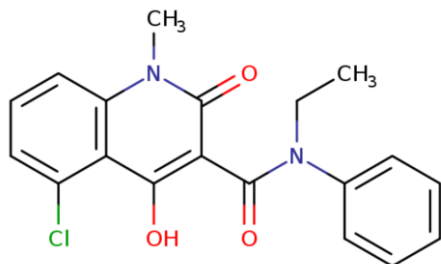
Andra utvecklingsprogram inom icke-infektiös uveit

Företag	Fas	Produkt	Verkningsmekanism
Eli Lilly	Fas 3	Baricitinib	JAK1-2 inhibitor, juvenile
Tarsier Pharma	Fas 3	TRS01	NF-kB inhibitor
Santen	Fas 3	DE-109	mTOR inhibitor
Affibody	Fas 2b	izokibep	IL-17A inhibitor
Eyevensys	Fas 2a	EYS-606	Anti-TNF fusion protein
Gilead Science	On hold	filgotinib	JAK1 inhibitor
Kiora Pharma	Fas 2	KIO-100	Anti INF- γ /IL-17

Källa: clinicaltrials.gov

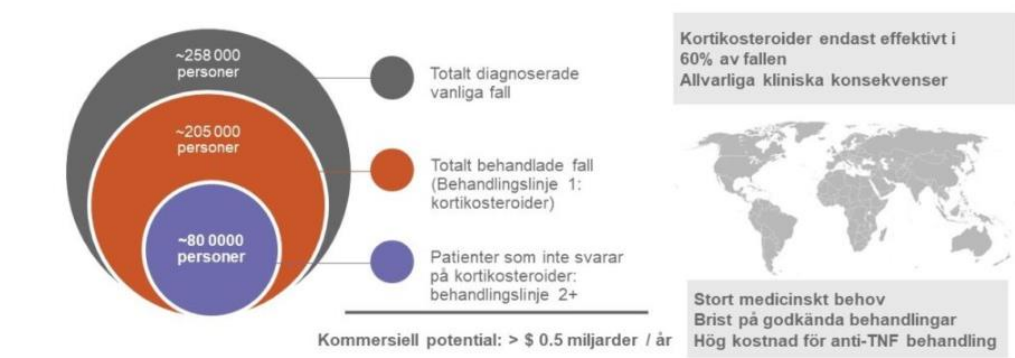
Den marknad som laquinimod primärt är avsedd för är de ca 40 procent av de patienter som behandlas med kortikosteroider men inte svarar uthålligt på behandlingen (se diagram nedan), ett slags andra linjens behandling. Denna population utgörs av ca 80 000 patienter på de nio största marknaderna i världen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

Skiss över laquinimods kemiska struktur



Källa: Active Biotech

Uppdelning patientpopulationen icke-infektiös uveit

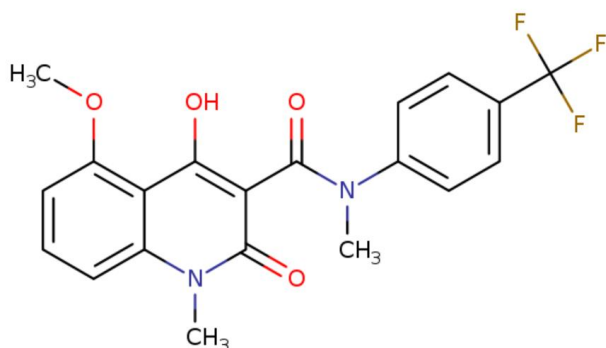


Källa: Global Data Report (2021) för 2029 för de 9 största marknaderna (US, EU5, Japan, Kanada och Australien)

Tasquinimod mot blodcancer

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

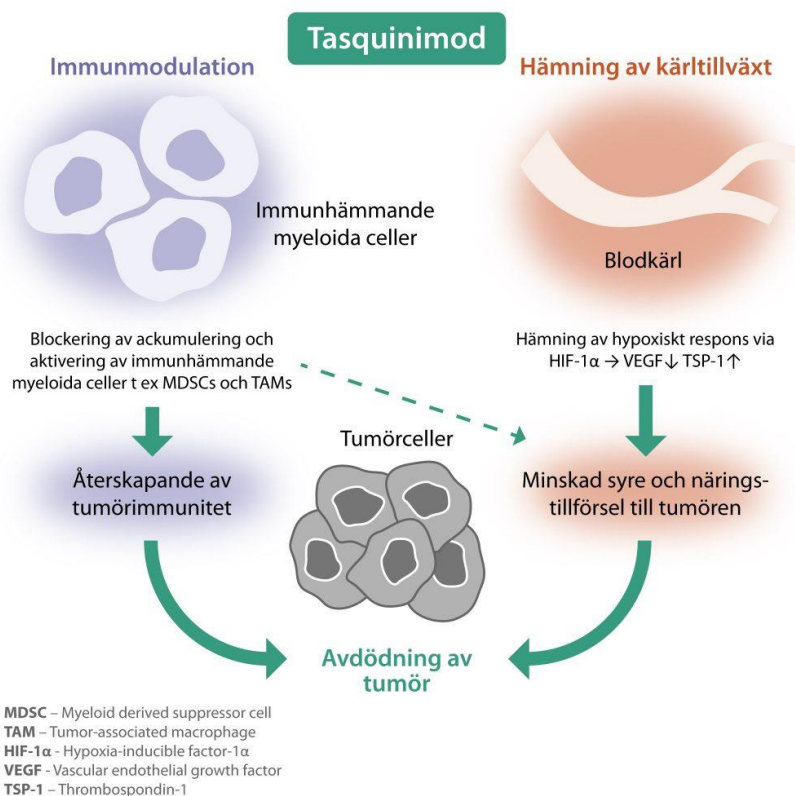
Skiss över tasquinimods kemiska struktur



Källa: Active Biotech

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

Modell över tasquinimods verkningsmekanism



Nya fynd kring mekanism

Nyligen publicerade forskare under ledning av professor Kim De Veirman en artikel i *Journal of Immunotherapy of Cancer* med delvis nya uppgifter kring tasquinimods immun-aktiverande verkningsmekanism. Artikeln beskriver effekten av tasquinimod som dubbel, dels genom att molekylen omprogrammerar den immunosuppressiva mikromiljön kring tumören, dels genom att direkt bromsa MM-cellernas tillväxt via påverkan på HDAC4-receptorn⁶.

Forskarna utvärderade effekten av tasquinimod på både MM-celler, myeloida celler (inklusive MDSC, makrofager och dendritiska celler (DC)) och T-cellaktivering med hjälp av analyser och in vivo behandling av möss. Syftet var att ge mer insikt i den observerade tasquinimod-medierade antitumöreffekten.

Tidigare studier av tasquinimods verkningsmekanism har fokuserat på molekylen bindning vid det proinflammatoriska proteinet S100A9, som dock inte har någon effekt på själva MM-cellen.

Sammantaget visade data en tydlig effekt av tasquinimod både på myeloid-cellens fenotyp och funktion, vilket resulterade i minskad immunosuppression och ökad T-cellaktiveringspotential, funktioner som är centrala för att dagens immunostimulerande biologiska läkemedel ska vara effektiva. Tasquinimod-behandlade möss visade

⁶ *J Immunother Cancer*. 2023;11.

också en ökad skelettvoly, vilket skulle vara en stor fördel vid behandling av benmärgscancer. För en fortsatt diskussion kring verkningmekanism, se appendix.

Anticancer-signal hos två av tio patienter

I den pågående fas 1-studien med tasquinimod är, som alltid i fas 1, det primära syftet att undersöka substansens säkerhet. Bland de övriga effektparametrar som studerades på studiens första tio inkluderade patienter ingick också tumörens reaktion på substansen, den kliniska effekten. Stabil sjukdom, alltså att tumören slutar växa, observerades hos två av de tio behandlade patienterna. Inga fall av partiell respons noterades, alltså att tumörvolym krympte tillräckligt för att uppfylla de kriterier som ställts upp av International Myeloma Working Group (IMWG). Detta utfall kan möjligen ses som en besvikelse, men vi understryker att patienternas tillstånd efter en median på åtta tidigare behandlingslinjer är mycket svårbehandlat.

Den knapphändiga informationen om dosschemat i A-delen av studien bidrar också till att det är svårt att tolka värdet av att två patienter visade stabil tumörsjukdom. Som en jämförelse kan sägas att när den orala proteasom-hämmaren ixazomib (Ninlaro, Takeda) inledde klinisk utveckling för ca tio år sedan uppnådde substansen i monoterapi partiell response i 15 procent av 55 patienter som fick optimal dos. Dessa patienter hade då behandlats med i genomsnitt fyra tidigare behandlingslinjer och var sannolikt inte i lika dåligt skick som tasquinimod-patienterna.

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. Tasquinimod-studien genomförs i samarbete med Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania.

Exklusivitet och patentstatus för tasquinimod

Tasquinimod är en äldre substans som inte längre skyddas av grundläggande substanspatent. Bolaget har i stället sökt och fått patent-skydd 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 marknads exklusivitet 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 marknads exklusivitet 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.

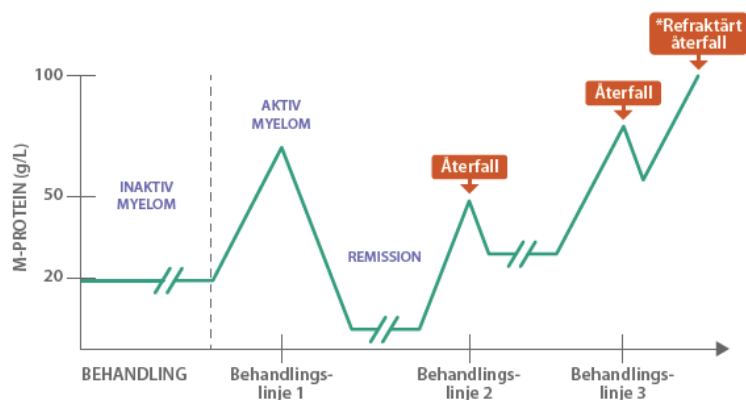
Det finns också regler som införts av regulatoriska myndigheter i syfte att påskynda läkemedelsutvecklingsprocessen samt ge patienter med allvarliga, sällsynta sjukdomar med stort medicinskt behov snabbare tillgång till nya behandlingsmetoder. För tasquinimod finns t ex möjlighet att nå ett snabbare 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.

Översikt av multipelt myelom

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

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

Sjukdomsförlopp vid multipelt myelom

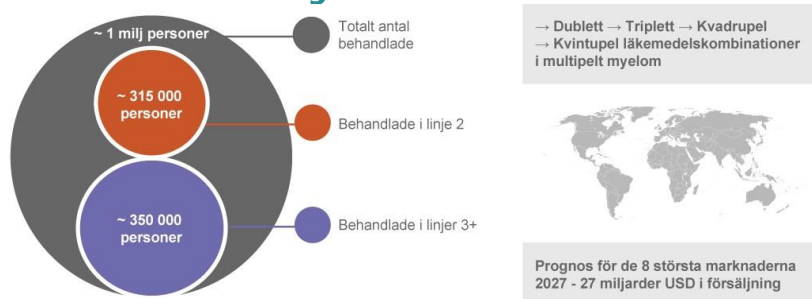


* Förväntad överlevnad ~9 månader
Källa: Gandhi et al., Leukemia 2019

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

Det finns en arsenal av flera olika läkemedel som är godkända för behandling av multipelt myelom. Sedan gammalt används cellgifter vid första behandling av multipelt myelom, åtföljt av stamcellstransplantation (SCT) om diagnosen tillåter. Bland nyare preparat återfinns immunomodulerare (t ex Revlimid) och proteasom-hämmare (t ex Velcade), men på senare tid har också antikroppspreparat, främst Darzalex (daratumumab, Johnson&Johnson), fått ökad betydelse och förbättrat patientens chanser till femårsöverlevnad. Under en SCT avlägsnas stamceller från patienten och fryses och lagras.

Förväntad utveckling av marknad för MM till år 2027



Källa: Global Data Report March 2019 (Active Biotech prospekt)

Vanligtvis har patienten först genomgått en kemoterapi med hög dos, som förstör både friska celler i benmärgen och de plasmaceller som orsakar sjukdomen, varefter de avlägsnade stamcellerna återförs till patienten, för att producera nya, friska blodkroppar i benmärg. En patient som har genomgått en SCT måste vanligtvis ta underhållsbehandling i upp till 2 år, vanligen med immunomodulerare som Revlimid eller nyare antikroppsbehandling. SCT botar inte MM, det kan bara leda till längre överlevnad.

MM kan också behandlas uteslutande med ovan nämnda läkemedel, särskilt hos patienter med hög risk för komplikationer från SCT. I så fall används kemoterapi ofta i kombination med andra läkemedel,

såsom kortikosteroider, för att minska kemoterapibiverkningar. Slutligen kan MM också behandlas med strålterapi. Under 2010 överlevde mindre än 45% av amerikanska patienter med diagnosen MM i mer än 5 år efter diagnos, enligt data från National Cancer Institute.

Ytterligare projekt inom benmärgsbehandling

Myelofibros (MF) är en sällsynt form av benmärgscancer med en uppskattad årlig incidensen på 0,4 - 1,3 fall per 100 000 personer i Europa. Patienter med MF har en onormal produktion av blodbildande celler som leder till att frisk benmärg ersätts med ärrvävnad (fibros). En fördel med myelofibros är att läkemedelsmarknaden för behandling av myelofibros inte är lika starkt konkurrensutsatt som marknaden för behandling av multipelt myelom. I dagsläget finns tre godkända preparat i USA och två i EU, men inget av dessa botar ärrbildningen.

Användning av tasquinimod mot myelofibros beskrevs nyligen i en artikel av forskare vid Erasmus Medical Center i Rotterdam (Leimkuhler et al., Cell Stem Cell. 2021 Apr 1;28(4): 637–652). Forskarna visade en tydligt hämmande effekt av tasquinimod på MF i musmodeller och linjer med humana celler. Tesen i artikeln är att blockering av det proinflammatoriska S100A9-proteinet, så kallat alarmin, kan stoppa utvecklingen av primär myelofibros. Tasquinimod är en potent blockerare av S100A9, som hindras från att binda vid och aktivera pro-inflammatoriska receptorer.

NAP- Ett fusionsprotein mot cancer

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

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

Naptumomab – Teknologi med lång historia

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

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

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

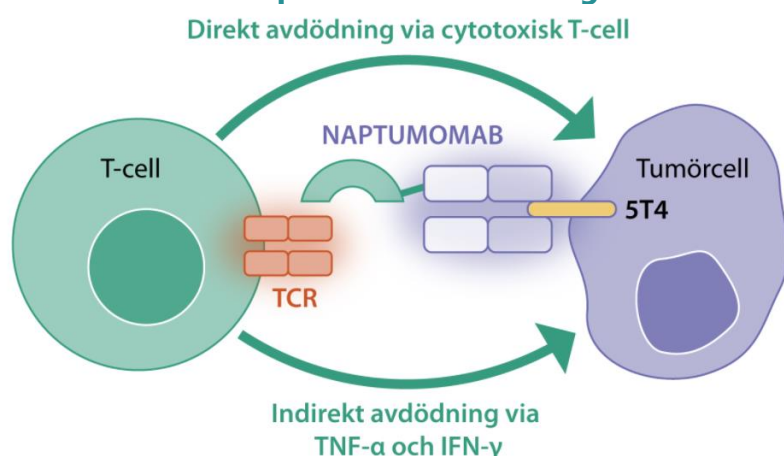
Superantigenet har utformats speciellt för att selektivt binda endast den del av T-celler som uttrycker en viss sekvens på T-cellreceptorn, vilket ska dämpa eller undvika överstimulering av T-celler. Att underlätta specifik T-cellinfiltration i tumörmikromiljön anses vara ett effektivt sätt att övervinna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

Naptumomab kan därför sägas ha en dubbel verkningsmekanism:

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

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

Schematisk bild naptumomabs verkningsmekanism



Källa: Active Biotech

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

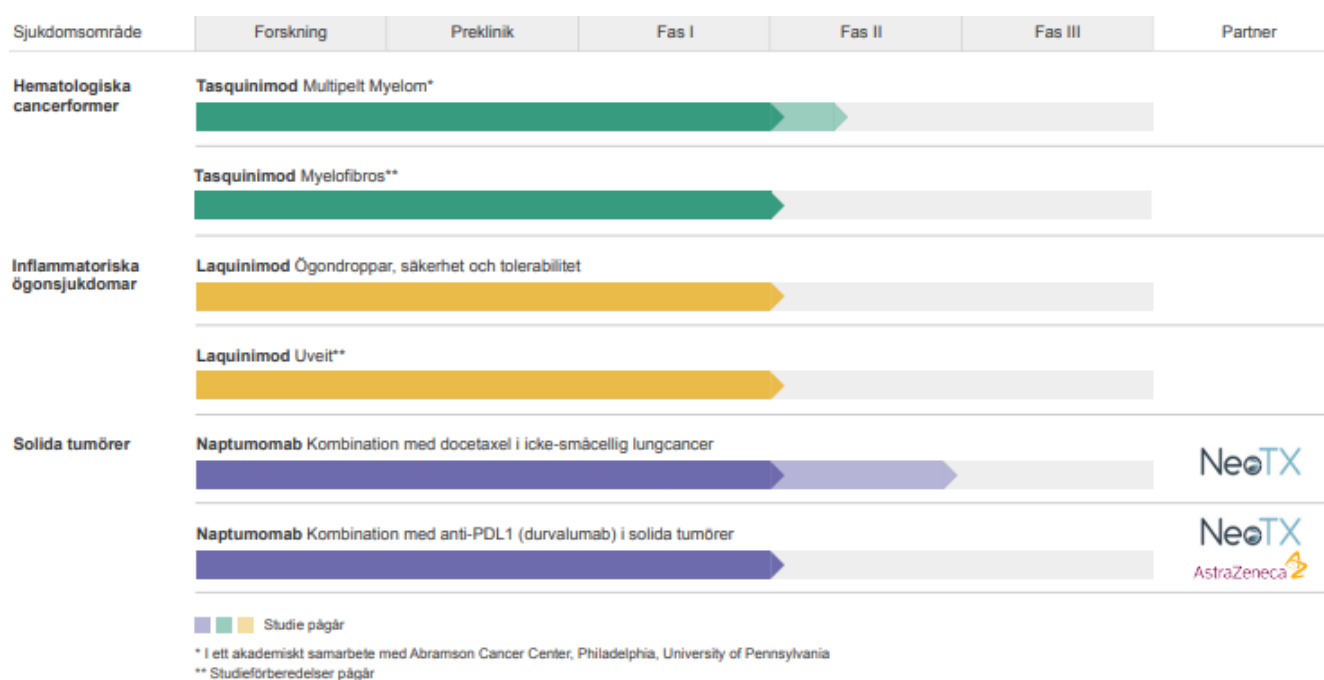
Naptumomab skiljer sig från konkurrerande tumörriktade terapier på grund av dess redan etablerade säkerhetsprofil i solida tumörer och en förhållandevis enkel och därmed kostnadseffektiv tillverkningsprocess. Säkerheten och toleransen för naptumomab som monoterapi och i kombination med standardiserad cancerterapi har fastställts i

prövningar på människa omfattande mer än 300 patienter, i första hand med njurcellscancer.

Erfaren bolagsledning

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

Active Biotech/ partners kliniska forskningsportfölj



Källa: Active Biotech

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