

## Samenvatting

- Immutep Limited is een kleine biotechbedrijf dat zich richt op de ontwikkeling van efitlagimod alfa, een nieuw molecuul dat MHC klasse II-moleculen activeert om de immuunrespons te versterken.
- Het bedrijf voert onderzoeken uit in een laat stadium naar hoofd- en nekkanker, niet-kleincellige longkanker en gemetastaseerde borstkanker.
- Immutep heeft voldoende geld om zijn klinische inspanningen te ondersteunen en is een voorzichtige aankoop, maar het risico bestaat dat de aanvullende therapie in gerandomiseerde onderzoeken geen significante voordelen oplevert.



Anton Zainchkovski

## Topline samenvatting

Immutep Limited ( NASDAQ: [IMMP](#) ) is een kleine biotechbedrijf dat zijn huis inzet op een nieuw molecuul met een recent vastgesteld doelwit. Ze bevinden zich in een vergevorderde

fase van de proeven, het aanscherpen van de kosten en een recente kapitaalverhoging die hen door een aantal cruciale katalysatoren zou kunnen loodszen. Ze zijn de moeite waard om nog eens te bekijken, en dit artikel gaat mijn redenering daarachter uitleggen.

## Pijpleidingoverzicht

IMMP is momenteel volop bezig met de ontwikkeling van één middel: efitilagimod alpha. Dit is een oplosbare versie van de immuuncontrolepuntremmer LAG-3, ontworpen om MHC klasse II-moleculen te binden en te activeren, met in wezen de bedoeling om de remmen weg te nemen die worden veroorzaakt door de expressie van LAG-3 door de tumor en die T-cellen in de buurt zouden deactiveren.

Als u nu op het veld let, weet u al dat we een goedgekeurde LAG3-remmer hebben, namelijk relatimab van Bristol Myers Squibb ([BMY](#)) (in een co-formulering met nivolumab). En er is een groeiende pijplijn van andere LAG-3-antilichamen. Deze zijn allemaal ontworpen als blokkers van LAG-3-signalering. De aanpak van IMMP is om oplosbare LAG-3 te gebruiken als *activator* van MHC klasse II, wat leidt tot activatie over een breder spectrum van antigeen presenterende cellen en, hopelijk, tot een verbeterde immuunrespons.

In wezen hebben ze een andere manier om LAG-3 te exploiteren, dus er is een kans op een verschillend effect.

IMMP ontwikkelt efitilagimod voor verschillende indicaties, waaronder hoofd- en nekkanker, borstkanker, longkanker, blaaskanker en sarcoom. Ik wil dit artikel concentreren op de meest ontwikkelde aspecten van deze reeks onderzoeken, omdat deze de grootste kansen hebben om echte katalysatoren voor het bedrijf te zijn.

### *Eerstelijns hoofd- en nekkanker - Het TACTI-003-onderzoek*

TACTI-003 bouwt voort op [eerdere bemoedigende bevindingen](#) bij hoofd- en nekkanker voor efitilagimod in combinatie met pembrolizumab, met een responspercentage van 31% in de tweedelijnssetting. In de eindresultaten die op ASCO 2023 werden gepresenteerd, leverde de combinatie een mediane totale overleving op van 15,5 maanden bij patiënten met een relatief hoge PD-L1-expressie (20% volgens CPS of hoger). Bij PD-L1-positieve patiënten was het responspercentage 38,5%.

In één oogopslag steken deze bevindingen gunstig af bij de historische tweedelijns therapie waarbij alleen PD-1-antilichamen werden gebruikt ([nivolumab monotherapie](#) bij PD-L1 CPS >1 had een mediane totale overleving van 8,7 maanden, terwijl [pembrolizumab](#) een mediane totale overleving van 10,8 maanden bij PD had). -L1CPS 1-19). In de eerste plaats zijn dit totaal verschillende onderzoeken met verschillende populaties, dus dit is geen eerlijke vergelijking. Bovendien zijn de PD-L1-grenswaarden die hier worden getest niet hetzelfde, dus neem deze cijfers met een enorme korrel zout en voor niets meer dan een historische context.

Hoe dan ook, op basis van deze bevindingen is IMMP een multicenter, open-label, gerandomiseerde fase 2b-studie gestart om efitilagimod plus pembrolizumab te evalueren als eerstelijns therapie voor recidiverend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. IMMP-gidsen geven aan dat we topresultaten van TACTI-003 kunnen verwachten in de tweede helft van kalenderjaar 2023, en ik verwacht dat de eerste volledige gegevensuitlesing misschien rond ASCO 2024 zal plaatsvinden.

## Niet-kleincellige longkanker - De TACTI-002-studie

In dezelfde geest onderzoekt IMMP ook het voordeel van op efitlagimod gebaseerde therapie bij niet-kleincellige longkanker. Het NSCLC-cohort B van TACTI-002 werd in definitieve vorm gepresenteerd [op ELCC 2023](#), waarbij 36 patiënten met PD-1-refractair NSCLC werden ingeschreven voor een behandeling met efitlagimod plus pembrolizumab.

Het totale responspercentage in deze refractaire populatie was 8,3%, met een mediane totale overleving van 9,9 maanden. Als we kijken naar hoge PD-L1-expressoren (50% of hoger volgens CPS), leek het responspercentage verbeterd te zijn (33%), evenals de mediane algehele overleving, die niet werd bereikt op de datalimiet van 31 december 2022.

Een belangrijk voorbehoud is dat slechts twee patiënten in het onderzoek deze hoge PD-L1-expressie hadden. Bovendien leken patiënten die eerder een respons op anti-PD-1-therapie hadden bereikt en vervolgens terugvielen, gunstiger resultaten te hebben dan degenen die "primaire" resistentie hadden (dwz degenen die nooit op PD-1-therapie reageerden).

TACTI-002 omvatte ook een cohort van 114 patiënten met eerder onbehandeld, gevorderd NSCLC. In een [gegevenspresentatie op SITC 2022](#) leverde de efiti-pembro-combinatie een responspercentage op van 40,4% onder de patiënten met de intentie om te behandelen. Bovendien leek dit verband te houden met toenemende PD-L1-scores, hoewel opgemerkt moet worden dat deze TPS testten, en niet CPS, wat betekent dat het alleen PD-L1-kleuring op de tumorcellen omvatte.

PD-L1 TPS <sup>1</sup>	ITT (N=114)	<1% (N=32)	1-49% (N=38)	≥50% (N=20)	≥1% (N=58)
ORR					
ORR, % [95% CI] <sup>2</sup>	40.4 [31.3-50.0]	31.3 [16.1-50.0]	44.7 [28.6-61.7]	55.0 [31.5-76.9]	48.3 [35.0-61.8]
Progression-free survival					
Median, months [95% CI] <sup>2</sup>	6.6 [4.6-9.3]	4.2 [3.6-6.1]	8.3 [4.4-15.7]	16.7 [4.0-16.8]	9.3 [6.1-15.7]
% of events	64.0	81.3	60.5	50.0	58.6

Note: ORR results for combined central + local PD-L1 (N=108): ORR for PD-L1 TPS <1% of 27%; ORR for TPS 1-49% of 42.9%; ORR for TPS ≥50% of 51.7%; ORR for TPS ≥1% of 46.5%.

### TACTI-002 eerstelijns NSCLC-werkzaamheidsbevindingen (IMMP SITC 2022 posterpresentatie)

Nogmaals, we moeten zeer voorzichtig zijn met vergelijkingen tussen onderzoeken, maar deze bevindingen steken gunstig af bij onderzoeken als [KEYNOTE-024](#), waarin het voordeel van pembrolizumab ten opzichte van chemotherapie werd aangetoond bij patiënten met een hoge PD-L1-expressie. Daar bedroeg de mediane progressievrije overleving bij patiënten met PD-L1 TPS van 50 of hoger 10,3 maanden, met een responspercentage van 44,8%.

Bijgewerkte algemene overlevingsresultaten van TACTI-002 zullen [eind oktober worden gepresenteerd tijdens de ESMO-bijeenkomst van dit jaar](#). We krijgen dus de kans om meer discussie over deze combinatie te zien.

IMMP heeft aangegeven dat ze positieve feedback hebben ontvangen van de FDA ter ondersteuning van het starten van een registratiestudie in de eerstelijns NSCLC-setting, waarbij patiënten met een PD-L1 TPS van 1 of hoger worden ingeschreven. Het bedrijf heeft

in deze setting de Fast Track-status voor efitilagimod plus pembrolizumab, dus het zal interessant zijn om te zien wanneer dit onderzoek begint.

### *Gemetastaseerde HER2-negatieve of -lage borstkanker - De AIPAC-studie*

IMMP voert een fase 2b-studie uit waarin efitilagimod plus het chemotherapeutische middel paclitaxel worden geëvalueerd bij patiënten met gemetastaseerde, hormoonreceptor-positieve borstkanker. In de [primaire analyse op SABCS 2020](#) werd geen progressievrije overlevingsvoordeel waargenomen, maar er waren hogere responspercentages en algehele overleving met efitilagimod. Of deze bevindingen klinisch betekenisvol waren, staat ter discussie, aangezien de stijgingen relatief klein waren.

Toch is het bedrijf een breder onderzoek gestart, AIPAC-003, een placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met paclitaxel plus efitilagimod of placebo bij patiënten met hormoonpositieve ziekte (eerstelijns of later), triple-negatieve borstkanker en hormoon-positieve ziekte. -negatieve, HER2-lage borstkanker. Het primaire doel van de studie is verbetering van de algehele overleving.

## **Financieel overzicht**

In hun meest recente update over financiële activiteiten maakte IMMP bekend dat ze \$123,4 miljoen aan contant geld en equivalenten in handen hadden nadat ze in juni een kapitaalverhoging van \$80 miljoen hadden afgerond. Hun operationele kosten omvatten \$5,41 miljoen aan R&D en \$1,61 miljoen aan algemene/administratieve kosten. Het bedrijf slaagde erin de negatieve cashflow te verlagen van \$14,17 miljoen in het laatste kwartaal naar \$8,35 miljoen in het meest recente kwartaal.

Als ze gelijke tred houden met deze verliezen, heeft IMMP ergens tussen de 10 en 15 kwartalen aan contant geld over. Het bedrijf schat dat dit geld hen naar de zomer van 2026 zal brengen.

## **Sterke punten en risico's**

IMMP heeft een breed scala aan onderzoeken die belangrijke gebieden van onvervulde behoeften aanpakken, en ik ging niet eens in detail in op hun eerdere inspanningen om zich te richten op bijvoorbeeld sarcoom en blaaskanker. Alleen al in de borstholte is er genoeg om op te kauwen.

Als ik het opsplits, lijken de hoofd- en nekgegevens mij het meest veelbelovend, waarbij de totale overleving van 15,5 maanden gunstig afsteekt tegen de normen die patiënten vandaag de dag in de praktijk zouden zien. Van de borstgegevens ben ik op dit moment niet overtuigd, omdat een trend in de richting van respons en OS-voordeel niet echt de doorslag geeft. Hopelijk heeft de AIPAC-003-studie voldoende kracht om iets echt aan te tonen, maar op dit moment zie ik het niet.

De gegevens over longkanker zijn bemoedigend, maar voorzichtig. Er lijkt enig voordeel te zijn bij patiënten met een hoge PD-L1-expressie, maar het is geen verschil van dag en nacht, dus aandeelhouders moeten met spanning wachten op bonafide, gerandomiseerde onderzoeksgegevens.

Eén zorg die ik heb is dat de werkzaamheid van deze combinatie in deze kleine onderzoeken echt afhankelijk lijkt te zijn van de PD-L1-expressie. Dit biedt niet veel steun voor het idee dat efitilagimod werkelijk veel meer werkzaamheid veroorzaakt dan alleen pembrolizumab zou hebben. Ik weet dat het uitgangspunt van het molecuul is om als een soort immuunversterker te fungeren, maar hoe weten we dat die patiënten met een hoge PD-L1-expressie het niet net zo goed zouden hebben gedaan zonder de aanvullende therapie die gepaard zou gaan met extra medicijnen? kosten en toxiciteit?

Zonder een diepgaand onderzoek waarop we echt kunnen vertrouwen, vormt dit een aanzienlijk risico voor beleggers. Regelgevende autoriteiten en praktiserende artsen zullen niet willens en wetens extra medicijnen op de zorgstandaard willen gooien voor een niet overtuigend voordeel, of dat zou tenminste mijn angst zijn om verder te gaan. Voeg daar nog het feit aan toe dat IMMP feitelijk een bedrijf is dat maar één geneesmiddel bevat, en dat er slechts een [klein vleugje ander werk](#) wordt gedaan buiten efitilagimod.

Financieel bevindt IMMP zich op een solide plek om hun projecten vooruit te helpen. Ik geloof dat er voldoende geld beschikbaar is om een echt solide kijk op efitilagimod te krijgen in gerandomiseerde onderzoeken zonder dat verdere financiering nodig is. Dat is dus een essentiële gebeurtenis om de risico's te verminderen.

## **Kortom: samenvatting**

IMMP is een voorzichtige aankoop op deze niveaus. Ze gaan een fase in waarin de mist over hun klinische inspanningen zou moeten beginnen op te trekken, en ze hebben voldoende signalen van werkzaamheid vastgesteld dat ik denk dat we iets positiefs zouden kunnen zien ontstaan. Wees echter voorzichtig, want het zou mij ook helemaal niet verbazen als deze gerandomiseerde onderzoeken, met hun voldoende power, geen echt verschil laten zien met add-on efitilagimod. Als dat gebeurt, is er feitelijk geen reden om dit bedrijf op dat moment in handen te hebben. Ik zou hier een kleine positie overwegen, maar goed letten op mogelijkheden om winst te nemen en een verliesvrije positie te hebben, omdat dit nog steeds een nogal riskant project is.