

Ultimovacs: Norges mest spennende og underkommuniserte biotekselskap

Ultimovacs er et norsk bioteknologiselskap som jobber med å utvikle verdens første universelle kreftvaksine, kalt Universal Vaccine 1 (UV1).

Vaksinen hjelper kroppens eget immunforsvar med å bekjempe kreftceller og er rettet mot enzymet telomerase. Telomerase uttrykkes i 80 – 90 prosent av alle krefttyper og er et grunnleggende enzym for kreftsvulstene sin udødelighet og evne til å vokse. I praksis betyr dette at kreften ikke kan mutere seg bort fra telomerase som UV1 er innrettet mot. Dette gjør UV1 til en universell vaksine som kan angripe nesten alle former for kreft.

UV1 har allerede vist positive signaler i fire ulike tidligfasestudier i prostata-, lunge- og føflekkreft. Flere vitenskapelige publikasjoner dokumenterer at vaksinen gir vaksinespesifikk og ønsket immunrespons, at effekten vedvarer over flere år, samt at pasienter opplever økt overlevelse og til og med kan bli helt fri for sykdom.

Basert på funnene i tidligfasestudiene har Ultimovacs etablert et stort randomisert studieprogram bestående av fem fase-2 studier og mer enn 670 pasienter. I studiene kombineres UV1 med den nyeste formen for immunterapi i form av sjekkpunkthemmere. Randomiserte data er gullstandarden for vitenskapelig dokumentasjon. I tiden fremover får selskapet fasit på om de har lyktes med noe så fantastisk som å ha utviklet verdens første universelle kreftvaksine.

Hva er historien bak UV1?

Historien bak UV1 begynner så tidlig som på 1970-tallet. Allerede da begynte innovative forskere å se på muligheten for at kroppens eget immunforsvar kunne læres opp til å gjenkjenne og bekjempe kreft.

En av pionerne på dette området var norske Gustav Gaudernack, professor og leder for immunterapienheten på Radiumhospitalet i Oslo. Gaudernack står bak flere enn 20 kliniske studier innen kreftvaksiner, mer enn 50 patenter og 15 lisenser for antistoffer, kreftvaksiner og kreftdiagnostikk.

På 1990-tallet begynte Gaudernack å utvikle det som i dag har blitt UV1, etter at telomerase ble identifisert som et grunnleggende enzym i praktisk talt alle former for kreft. Det som gjør UV1 særlig lovende er at vaksinen er den andre generasjonen av teknologien. UV1 er med andre ord utviklet med utgangspunkt i de beste egenskapene til den første generasjonen, kjent som GV1001.

Forsøkene med GV1001 går langt tilbake i tid og resulterte i en omfattende databank med blodprøver. Gaudernack og hans team gjennomgikk alle disse prøvene og fant frem til hva som kjennetegnet de pasientene som fikk best effekt og levde lengst. Basert på dette utviklet de den andre generasjonen av vaksinen med peptidene assosiert med størst effekt og langtidsoverlevelse. Forskerne håper og forventer derfor at UV1 virker vesentlig bedre og gir kraftigere immunrespons enn første generasjon.

Ultimovacs ble grunnlagt i 2011 basert på Gaudernack sin verdensledende forskning. Gaudernack spiller fortsatt en sentral rolle i selskapet som Chief Scientific Officer.

- Mer om bakgrunnen for UV1 kan du lese her: <https://www.biostock.se/en/2022/12/den-innovativa-kraften-bakom-ultimovacs-cancervaccin/>
- Mer om Gustav Gaudernack kan du lese her: <https://www.tu.no/artikler/norsk-pioner-i-kampen-mot-kreft-har-fatt-norwegian-tech-awards-hederspris/533057?key=pAPU67iN>

La oss nå se nærmere på to av selskapets randomiserte studier som er ferdig rekrutterte og får sine fasitsvar innen kort tid.

NIPU-studien: markedet feiltolker positive signaler

Selskapet har som nevnt hele fem randomiserte studier i ulike kreftformer. I disse mottar kontrollarmene såkalte sjekkpunkthemmere, mens de eksperimentelle armene mottar sjekkpunkthemmere pluss UV1. Preliminære resultater fra det første av de fem studiene fikk man så nylig som 8. juni.

Den såkalte NIPU-studien ble initiert av en gruppe akademikere på Oslo Universitetssykehus (OUS) i 2019. NIPU prøver UV1 i brysthinnekreft og pasienter som ikke har respondert på førstelinjebehandling (kjemoterapi).

Brysthinnekreft er en indikasjon som dessverre langt på vei er en dødsdom. Overlevelse er normalt så lav som 4 til 18 måneder etter diagnose. Akademikerne ledet av professor Åslaug Helland (forskningsleder på Kreftklinikken ved Universitetet i Oslo og OUS) initierte studien for å gå gi pasienter et håp og behandlingstilbud der de ellers ville stått på bar bakke. Her er det viktig å forstå at dette ikke er selskapets egen studie. For Ultimovacs er det like fullt svært positivt og kostnadseffektivt å få økt innsikt i UV1 sin virkemåte ved å la akademikere prøve vaksinen i ulike kreftformer og i kombinasjon med ulike legemidler. Selskapet ville aldri selv startet eller finansiert en studie i brysthinnekreft der selv ikke den nyeste immunterapien gir annet enn marginal effekt.

NIPU rekrutterte 118 pasienter og baserer resultatene på 69 av disse. Dette er et relativt lavt antall som stiller store krav til forbedring for å kunne vise statistisk signifikans. Studiens primære endepunkt var såkalt progresjonsfri overlevelse, som betyr hvor lenge pasientene lever uten progresjon i sykdommen eller død. I henhold til en ekstern og blindet gruppe radiologer nådde ikke studien sitt endepunkt på progresjonsfri overlevelse. Dette skapte en svært negativ reaksjon i markedet.

Det markedet derimot ikke har hensyntatt er at sykehusene og de spesialiserte klinikerne som følger pasientene er uenige med den eksterne evalueringen og mener at endepunktet faktisk ble oppnådd. Akademikerne sine forhåndsdefinerte analyser ga et høyst signifikant resultat for at pasientene som mottok UV1 opplevde forlenget progresjonsfri overlevelse. I alle tilfelle er det overlevelsen som vil gi fasit etter hvert som data modnes med tiden. Også når det gjelder overlevelse rapporterte professor Helland at pasientene som mottar UV1 gjør det bedre enn kontrollgruppen, men at det fortsatt er for tidlig å konkludere sikkert. Data eies av akademikerne,

som holder disse under embargo for å kunne presentere dem med mest mulig slagkraft på en stor internasjonal konferanse til høsten (trolig ESMO-konferansen i oktober).

Kort fortalt er markedets reaksjon på NIPU altfor negativ. For det første er dette en akademisk initiert studie i en av verdens mest aggressive kreftformer. For det andre mener de oppfølgende klinikerne og professor Helland at UV1 gir signifikant effekt, noe som er svært positivt for denne pasientgruppen. For det tredje skal det kun en liten forbedring til i gjennomsnittlig overlevelse før alt ligger til rette for et stort fase-3 studie som vil kunne gjøre sjekkpunkthemmere pluss UV1 til ny standardbehandling i brysthinnekreft.

INITIUM-studien: alt ligger til rette for at UV1 gir ønsket effekt

INITIUM er selskapets egen flaggskipstudie i føflekkreft med spredning (malignt melanom) og har rekruttert 156 pasienter. Her eier Ultimovacs data selv og har designet studien basert på resultatene fra de fire tidligfasestudiene. INITIUM er utformet for at UV1 skal komme best mulig til sin rett i kombinasjon med sjekkpunkthemmere i en kreftform som i utgangspunktet responderer godt på immunterapi.

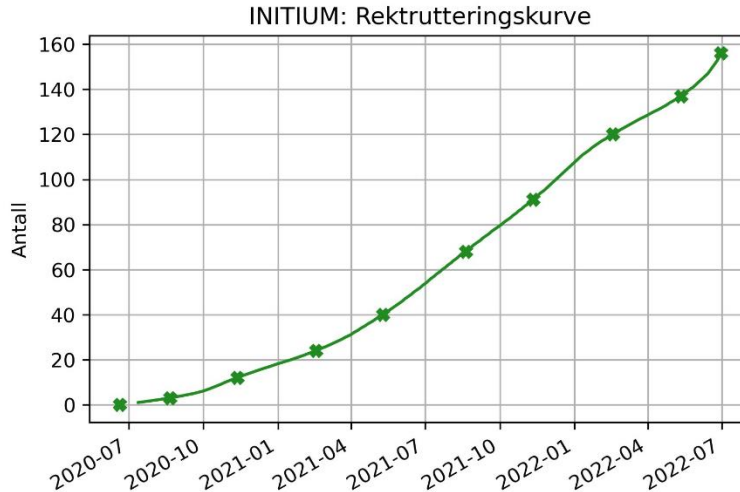
Selskapet kjører fortsatt en tidligfasestudie med 30 pasienter (UV1-103) i nettopp melanom. Her gir UV1 positive signaler på både forlenget overlevelse og bedre respons blant pasienter som normalt sett ikke responderer på immunterapi. Mest påfallende er at så mange som én tredjedel av pasientene opplever å bli helt frie for kreft. Det viktigste å merke seg her, utover at signalene er positive, er at INITIUM bruker samme kriterier for å rekruttere pasienter. Dermed sannsynliggjør man overførbarhet av gode resultater fra UV1-103 til INITIUM.

INITIUM er designet for å gi resultater etter at 70 pasienter har fått progresjon i sykdommen. Progresjonsfri overlevelse er studiens primærendepunkt og når 70 pasienter har fått progresjon teller man opp og ser hvor mange som kommer fra henholdsvis kontroll- og eksperimentell arm. Dersom UV1 gir effekt i eksperimentell arm vil man se at pasienter fra kontrollarmen utgjør flertallet av de 70 pasientene med progresjon.

Studien pågår fortsatt og preliminnære resultater var opprinnelig guidet til å komme en gang i løpet av første halvår 2023. I april i år ble imidlertid guidingen endret til 2H 2023 ettersom det tar lenger tid enn forventet for pasientene å få progresjon i sykdommen. Dette er selvfølgelig veldig positivt for pasientene, og vi skal i det følgende vise hvorfor det er sannsynlig at det er effekten fra UV1 som er forklaringen.

Sannsynligheter vs. et marked som sover i timen

Det unike med Ultimovacs er at de til forskjell fra nesten samtlige andre selskaper i sektoren fortløpende har rapportert til markedet nøyaktig antall rekrutterte pasienter i sine studier. Dette har gitt folk med tung kompetanse innen statistikk og legemiddelutvikling anledning til å kvantifisere sannsynligheten for at UV1 gir effekt.



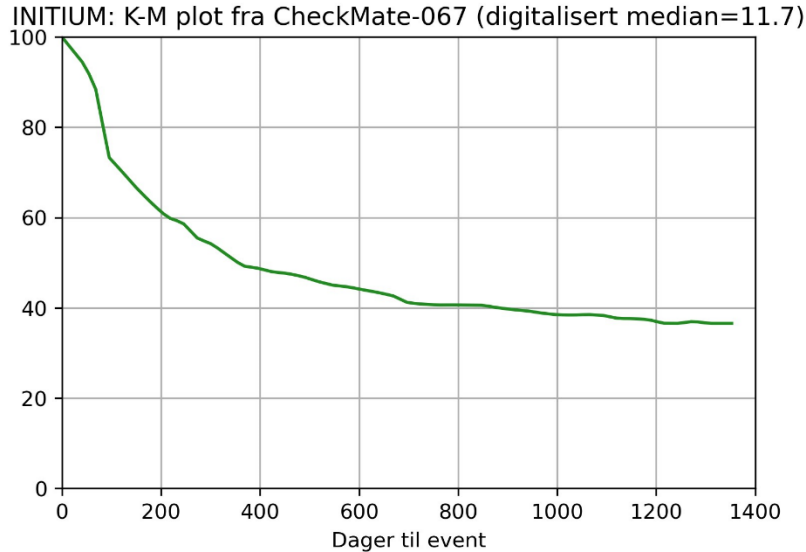
Figur 01: rekruttering INITIUM

Hvordan kan man gå frem for å tallfeste sannsynligheten for at UV1 gir effekt? Veien videre følger av at man kjenner til rekrutteringstakten til INITIUM supplert med følgende informasjon:

1. Det eksisterer robust historikk og statistikk på sykdomsforløpet til pasienter med føflekkreft med spredning, herunder hvor lang tid i gjennomsnitt det tar før pasientene får progresjon i sykdommen. Statistikken stammer fra nylige, store internasjonale fase-3 studier med mer enn 1300 deltakere (Checkmate-067 og CheckMate-511).
2. INITIUM er designet for å være mest mulig sammenlignbar med CheckMate-067 og CheckMate-511, som dermed er historiske kontrollstudier. Det er samme indikasjon, inklusjonskriteriene for pasientene er like og behandlingen (ipilimumab + nivolumab) er den samme. I INITIUM er det altså slik at pasientene i kontrollgruppen får dagens standardbehandling (som var den eksperimentelle behandlingen i kontrollstudiene), mens den andre halvparten i eksperimentell arm får standardbehandling pluss UV1
3. INITIUM er designet for å gi resultater etter at 70 pasienter har fått progresjon i sykdommen. Siden vi vet hvor lang tid dette pleier å ta med utgangspunkt i de historiske kontrollstudiene, så kan vi beregne sannsynligheten for hvor mange som på et gitt tidspunkt er forventet å ha progresjon i INITIUM sin kontrollarm.

Utgangspunktet for analysen og beregning av sannsynligheter er altså at man med stor grad av sikkerhet kan anta at pasientene i INITIUM sin kontrollarm oppfører seg noenlunde i tråd med pasientene i de historiske kontrollstudiene. Det er ingen substansielle grunner til å anta annet.

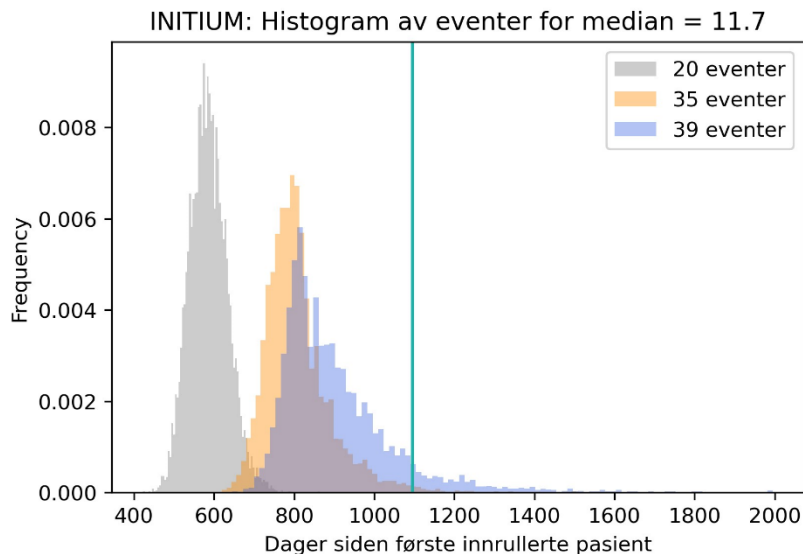
La oss legge CheckMate-67 til grunn for beregningene. I denne studien var median progresjonsfri overlevelse 11,7 måneder (for Checkmate-511 er tallet 9,9 måneder). Dette er et konservativt utgangspunkt gitt at ingen andre studier i melanom har vist bedre progresjonsfri overlevelse, tvert imot. Vi ønsker å være forsiktige i anslagene, så vi står fast ved dette. Så til neste skritt: gitt at vi kjenner rekrutteringstakten i INITIUM, så kan vi benytte et såkalt Kaplan-Meier-plott fra CheckMate-067 til å lage et script (Python) som kjører 10.000 simuleringer av INITIUM (Kaplan-Meier metoden er den foretrukne metoden for å måle overlevelse i kreftstudier, les mer om den her: <https://tidsskriftet.no/2018/06/medisin-og-tall/overlevelseskurver>). I hver simulering blir 156 fiktive pasienter rekruttert og randomisert mellom kontroll- og eksperimentell arm.



Figur 02: Kaplan-Meier CheckMate-067

For hver enkelt pasient i kontrollarmen bestemmes antall dager inntil progresjon i sykdommen (primærendepunktet i studien) ved å tilfeldig velge et tall på den vertikale aksene (figur 02), og deretter registreres antall dager på den horisontale aksene (figur 02). Dette betyr at både pasientenes inkluderingsdato i studien og antall dager til progresjon er tilfeldige variabler styrt av den kjente inkluderingsstakten for INITIUM og Kaplan-Meier-plottet fra CheckMate-067.

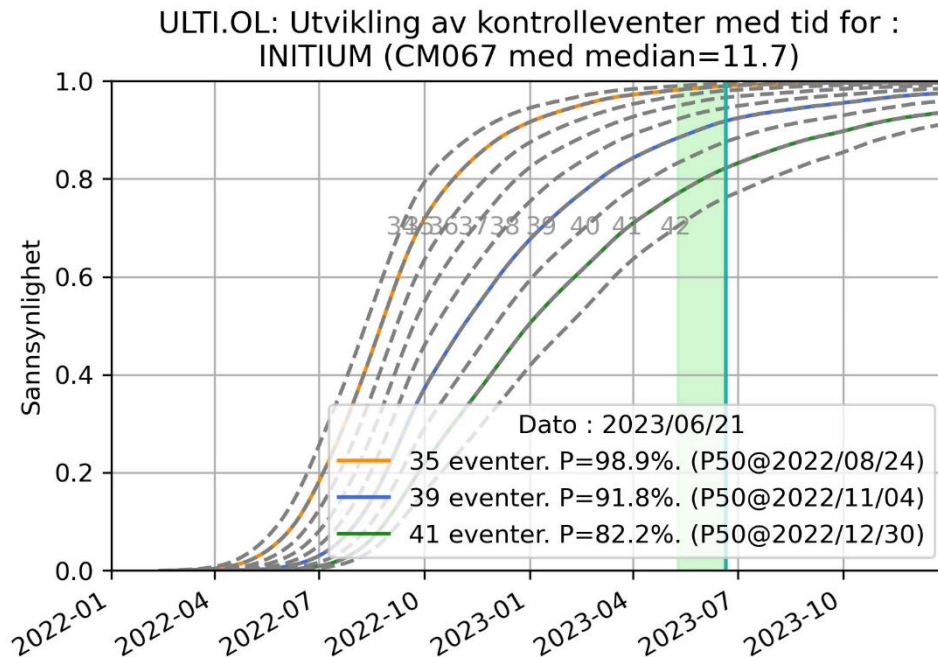
Dette er mindre komplisert enn det høres ut som. Neste grafikk gjør ting mer forståelig. Når samtlige 10.000 simuleringer er kjørt, så lager vi histogrammer over fordelingene av når relevante antall pasienter i kontrollarmen får progresjon i sykdommen. Figuren nedenfor viser resultatene for når 20, 35 (dette antallet som tilsier at UV1 ikke gir effekt og at det er ingen forskjell mellom kontroll- og eksperimentell arm) og 39 pasienter (dette antallet tilsier at studien når sitt primærendepunkt med klar statistisk signifikans) får progresjon i sykdommen i henhold til historiske kontroll.



Figur 03: Histogrammer for i INITIUM sin kontrollarm

Disse histogrammene gir et tydelig budskap: det er svært høy sannsynlighet for at INITIUM allerede har nådd sitt primærendepunkt. Den grønne vertikale linjen representerer dagen plottet ble generert (her: 21.06.2023). Det blå histogrammet som representerer at INITIUM er en suksess har en topp rundt 800 dager etter første pasient ble rekruttert og faller deretter raskt frem mot dagens dato. Studiedesignet innebærer at sannsynligheten for suksess øker jo lenger tid det går.

Til slutt, for dem som fortsatt henger med, la oss illustrere den samlede sannsynligheten for at ulike antall pasienter i kontrollarmen har fått progresjon i sykdommen:



Figur 04: kumulative sannsynligheter

Som nevnt ovenfor er primærendepunktet i INITIUM oppnådd dersom 39 eller flere pasienter tilhører kontrollgruppen på tidspunktet studien leser av (når 70 pasienter har fått progresjon i sykdommen). For dem som er ekstra interessert i statistikk, så tilsvarer endepunktet en såkalt Hazard-Ratio på 0,73 med en ensidig P-verdi lavere enn 0,1. Med andre ord har INITIUM et robust statistisk design. Det grønne området representerer en periode på 6 uker avsatt til kvalitetssikring av dataene. Kvalitetssikring gjennomføres av et spesialisert uavhengig forskningsselskap som normalt bruker cirka 30 dager på en slik jobb. 6 uker er med andre ord enda en konservativ forutsetning.

I dag har man altså en beregnet sannsynlighet på cirka 90 prosent for at studien oppnår sitt endepunkt og er en suksess (blå linje: 39 pasienter med progresjon i kontrollarmen). Det er svært lite sannsynlig at UV1 ikke gir effekt (oransje linje: 35 pasienter med progresjon i kontrollarmen). Studien er såpass langt på overtid relativt til historiske studier at det kan være snakk om svært gode resultater som gir grunnlag for såkalt akselerert godkjenning fra myndighetenes side.

Selv uten simuleringer er det mulig å forstå at INTITIUM ligger an til å gi positive resultater. Vi vet at pasientene i CheckMate-067 hadde en median progresjonsfri overlevelse på 11,7 måneder. I dag er det til sammenligning 21 måneder siden pasient nummer 78 ble innrullert i INITIUM (median oppfølgingstid). Gjennomsnittlig oppfølgingstid for samtlige 156 pasienter er allerede 21,5 måneder.

Kort fortalt: markedet har ikke tatt innover seg at man relativt enkelt, slik vi har gjort her, kan dokumentere høy sannsynlighet for at UV1 gir effekt og at INITIUM leverer verdens første randomiserte Proof of Concept for en universell kreftvaksine.

Posisjonert for en verdenssensasjon

Moderna og Merck var nylig gjenstand for overskrifter og oppmerksomhet over hele verden da de presenterte lovende resultater fra en randomisert fase-2 studie hvor de testet en personlig tilpasset kreftvaksine på pasienter med føyflekkreft. Markedet mente det rettferdiggjorde en kraftig økning i selskapenes monumentale verdsettelse.

Den hellige gral innen moderne kreftbehandling vil være å øke effekten av immunterapi ved å legge til et legemiddel som kan anvendes i flest mulig kreftformer, i ulike kombinasjoner og i ulike faser av sykdommen. Ingen annen legemiddelkandidat under utvikling i dag er nærmere å representere dette idealet enn UV1.

En persontilpasset vaksinetilnærming er tidkrevende, kostbar og krever sofistikert utstyr på lokasjonene som gir behandlingen. UV1 er generisk, billig å produsere, administreres enkelt med en sprøyte og kan kombineres med andre legemidler på ulike tidspunkter. I første instans vil UV1 benyttes i kombinasjon med sjekkpunkthemmere. Dette er et enormt marked der den mest anvendte sjekkpunkthemmeren (Keytruda) alene omsetter for mer enn 3 milliarder kroner i uken.

Flere av de mest anvendte sjekkpunkthemmerne har kort tid igjen av sin patentbeskyttelse. Om INITIUM gir positive resultater, noe vi har vist at er svært sannsynlig, så er Ultimovacs perfekt posisjonert med UV1. Den som sikrer seg rettighetene til å kombinere dagens standardbehandling med UV1 vil kunne forlenge store inntekter til minst 2036.

Å snakke om verdier i kroner og øre er underordnet det vi har ønsket å vise i denne artikkelen: at markedet sover fullstendig i timen. Selskapet er attpåtil shortet av aktører som etter alle solemerker ikke er innforstått med noe av dette.

Det holder med å slå fast at en randomisert datapakke for verdens første universelle kreftvaksine er ekstremt verdifull. Både for aksjonærer og pasienter. Et relevant og nylig eksempel er en avtale på nærmere 20 milliarder kroner der Bristol Myers Squibb sikret seg én tredjedel av de eventuelt fremtidige inntektene fra et legemiddel ([Nektar Therapeutics / BEMPEG](#)) som var tiltenkt å kunne kombineres med selskapets egne sjekkpunkthemmere. Et prosjekt som siden har strandet.

Innen kort tid får Ultimovacs randomiserte data på UV1. Er disse positive vil vaksinen kunne bli gjenstand for den største avtalen i norsk biotekhistorie. Ikke nok med det, det kan bli overskrifter på internasjonale nyhetsflater og det kan bli en fortjent Nobelpris til Gustav Gaudernack.