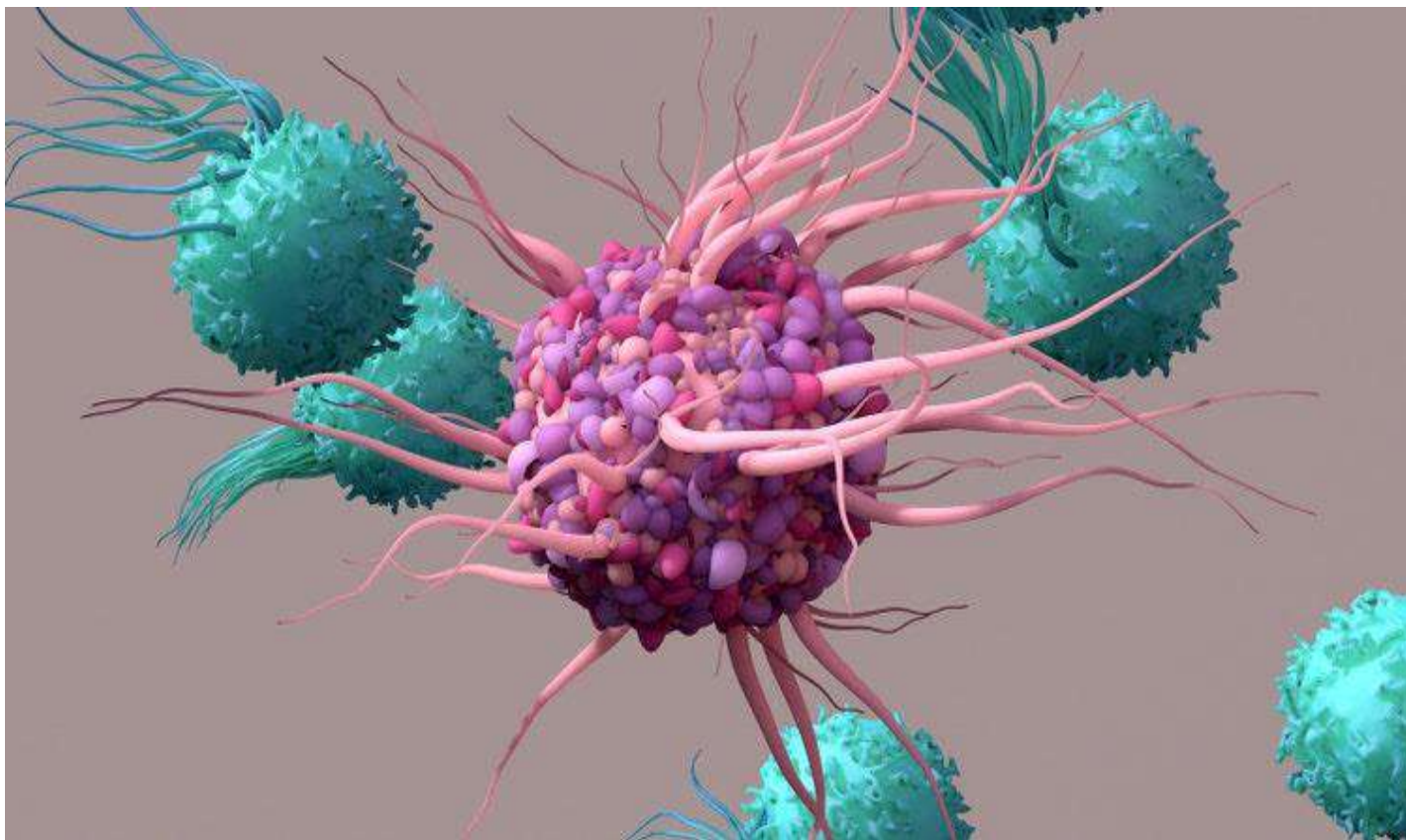


# Immutep - LAG3 Checkpoint ontvangt eerste FDA-goedkeuring; Positief voor deze LAG3 Pure Play

21 maart 2022 12:17 ET [Immutep Limited \(IMMP\) BMY1 reactie](#)<sup>1</sup> vind-ik-leuk

## Overzicht

- FDA-goedkeuring van Bristol Myers Opdualag/relatlimab anti-LAG3 heeft positieve gevolgen voor de volledige pijplijn van LAG3 pure-play Immutep.
- Vanuit een anti-LAG3-perspectief is de FDA-goedkeuring direct positief voor zowel Immutep's onlangs onthulde orale anti-LAG3-programma met kleine moleculen als het anti-LAG3-programma dat in licentie is gegeven aan Novartis.
- Net als anti-PD1 (Keytruda, Opvido) en anti-CLTA4 (Yervoy), kan LAG3 een belangrijk controlepunt zijn in de oncologie. Toch is LAG3, in tegenstelling tot PD1/CTLA4, uniek omdat zowel de activering als de remming ervan kanker doodt.
- Deze pure-play op opkomende LAG3-checkpoint heeft samenwerkingen met Novartis, Merck, Pfizer, Merck KGaA, GlaxoSmithKline, EOC Pharma, Labcorp, en onlangs gestarte triple effi/chemo/antiPD1 combo-studie kan de belangstelling van Bristol Myers wekken.
- Aangezien de klinische gegevens blijven toenemen, zoals het de afgelopen jaren consequent heeft gedaan, lijkt Immutep goed gelegen voor strategische deals of de mogelijke acquisitie ervan.



Design Cells/iStock via Getty Images

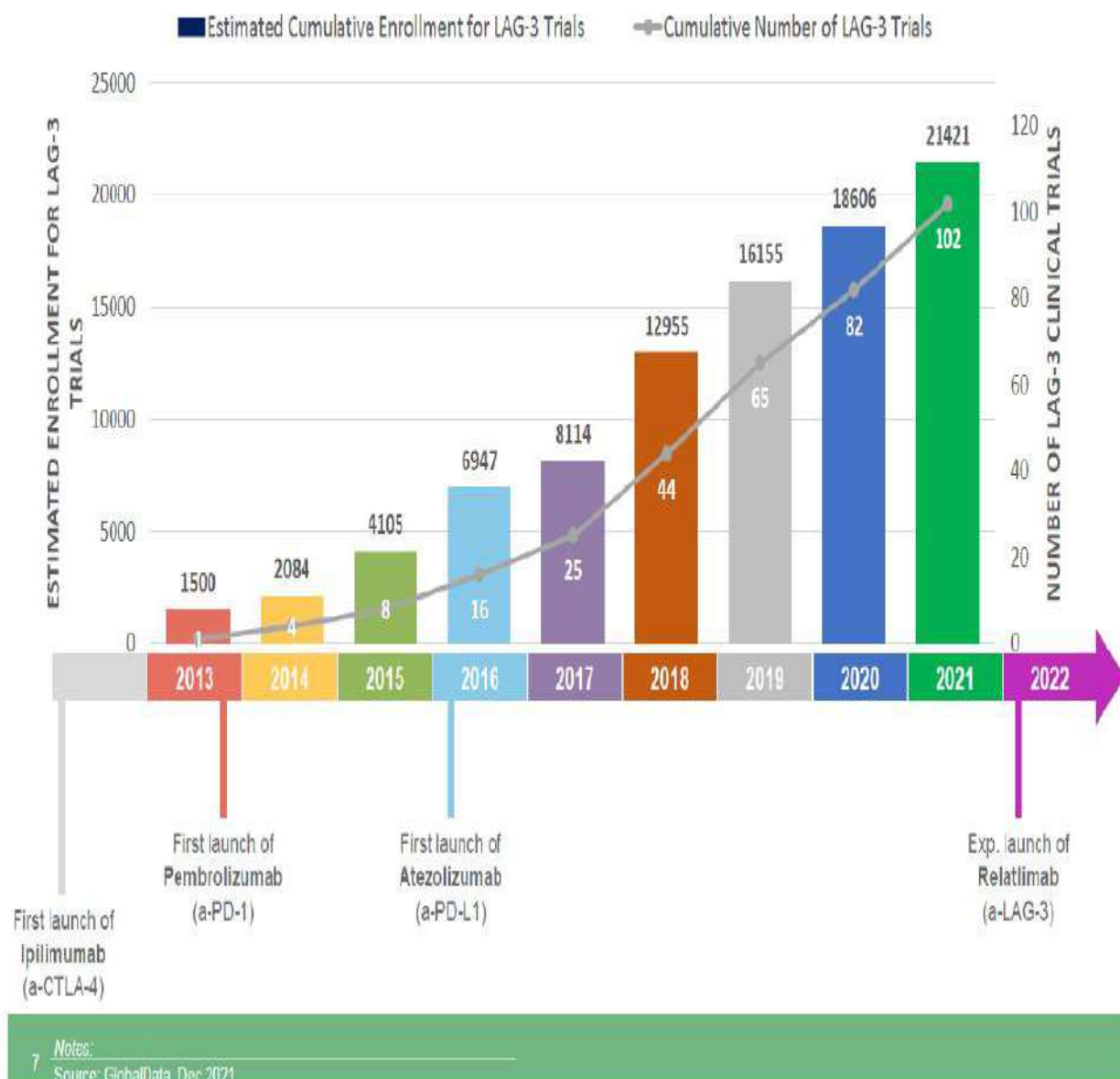
In mei 2021 werd een uitgebreid overzicht van Immutep ( NASDAQ: [IMMP](#) ) gedetailleerd in ons SA-artikel "[Immutep - Relively Unknown Pure Play On LAG3 Surrounded By Major Pharma; Goed gepositioneerd voor grote Biobucks-deal of afhalen](#)". Kortom, het artikel richtte zich op deze relatief onbekende pure-play op het opkomende checkpoint LAG3 (Lymphocyte Activating Gene-3) dat samenwerkingen heeft met Novartis ( [NVS](#) ), Merck ( [MRK](#) ), Pfizer ( [PFE](#) ), Merck KGaA ( [OTCPK:MKKGY](#) ), EOC Pharma, GlaxoSmithKline ( [GSK](#) ), Labcorp ( [LH](#) ), en anderen. Het behandelde het feit dat LAG3, net als anti-PD1 (Keytruda, Opvido) en anti-CLTA4 (Yervoy), een belangrijk controlepunt in de oncologie kan zijn. In tegenstelling tot PD1/CTLA4 is LAG3 echter uniek omdat zowel de activering als de remming ervan kanker doodt. Dit controlepunt heeft de afgelopen jaren steeds meer belangstelling gekregen van de biotech-industrie, zoals hieronder wordt weergegeven.

# Acceleration In The LAG-3 Space

The Next Checkpoint Target to Be Approved



LAG-3 Targeted  
Drug Development Summit



Versnelling van LAG3-proeven in de biotech-industrie (Immutep-presentatie en investeerdersupdate)

De gelicentieerde pijplijn van Immutep die volledig in eigendom is, dekt zowel de activering als de remming van LAG3, en de SA-update van vandaag zal bespreken waarom de hele pijplijn juist waardevoller werd na positief nieuws van Bristol Myers ( [BMJ](#) ) op vrijdag. Aangezien de klinische gegevens steeds sterker worden, wat het de afgelopen jaren consequent heeft gedaan, lijkt Immutep als pure-play op LAG3 goed gelegen voor een mogelijke afhaal- of grote biobucks-deal.

**Bristol Myers kondigt aan dat zijn Anti-LAG3 FDA-goedkeuring krijgt; Positieve implicaties voor de gehele pijplijn van Immutep, inclusief zijn eigen Oral, Small Molecule Anti-LAG3-programma en het Out-Licensed Anti-LAG3-programma voor Novartis**

Op 18 maart 2022, na sluiting van de markt, kondigde Bristol Myers aan dat haar anti-LAG3-relatlimab (merknaam Opdualag) door de FDA was goedgekeurd. Dit is positief voor het hele LAG3-landschap en in het bijzonder voor het enige pure-playbedrijf op LAG3, Immutep.

Hier is een [link naar het BMS-persbericht](#) en het volgende is een fragment uit het Reuters-verhaal "[Amerikaanse FDA keurt nieuwe Bristol Myers-immunotherapie voor kanker goed](#)" over de prestatie van Bristol Myers: *"Bristol Myers Squibb Co zei vrijdag dat Amerikaanse regelgevers het eerste medicijn goedkeurden in een nieuwe klasse van kankerimmunotherapieën als eerste behandeling voor gevorderd melanoom, de dodelijkste vorm van huidkanker. Het bedrijf zei dat het verwacht dat de behandeling uiteindelijk een jaarlijkse omzet van meer dan \$ 4 miljard zal opleveren. De Amerikaanse Food and Drug Administration keurde relatlimab goed uit een klasse die bekend staat als LAG-3-remmers - een afkorting van lymfocytenactiveringsgen 3 - voor gebruik in combinatie met Bristol's blockbuster-immunotherapie Opdivo als eerste behandeling voor gevorderd melanoom..."*

De FDA-goedkeuring van BMS' anti-LAG3 heeft directe gevolgen voor Immutep's preklinische programma voor de ontwikkeling van de volgende generatie anti-LAG3-therapieën met kleine moleculen. Dit programma werd medio 2021 onthuld na meer dan zes jaar inspanningen. Het doel is de ontwikkeling van een orale, kleinmoleculige anti-LAG3-behandeling voor kankerpatiënten tegen lagere kosten in vergelijking met de huidige anti-LAG-3-antilichamen, wat uiteraard enorme gevolgen zou hebben als ze succesvol zouden zijn. Hier is de [link naar de volledige PR](#) getiteld "[Immutep onthult een nieuw anti-LAG-3 onderzoeksprogramma](#)".

Volgens dit persbericht zijn er *"al enkele spannende eerste resultaten"* van de gezamenlijke inspanningen van Immutep en Cardiff University, die officieel zijn gaan samenwerken in 2015. Het project brengt Immutep's diepgaande ervaring in LAG-3-biologie samen met de expertise van Cardiff University Professors Andrew Godkin en Andrea Brancale. Hier zijn toeschrijvingen van zowel de CEO als de CEO van Immutep:

- *"We zijn verheugd om met Immutep samen te werken aan dit belangrijke project om een anti-LAG-3-behandeling met kleine moleculen voor kankerpatiënten te ontwikkelen die het gemak van een tablet of capsule zou kunnen bieden, tegen een fractie van de kosten van bestaande anti-LAG-3 kandidaten."* - Professor Andrew Godkin van de Universiteit van Cardiff; Universitair themaleider in immunologie aan het College of Biomedical Life Sciences
- *"Onze samenwerking met Immutep is een geweldige kans om een gevarieerde reeks vaardigheden van meerdere teams te combineren in een opwindend onderzoeksgebied. We denken inderdaad dat deze cross-functionele expertise in chemie, biologie en medicijnontwikkeling het team zeer goed positioneert voor een succesvolle samenwerking."* - Professor Andrea Brancale van de Universiteit van Cardiff; Hoogleraar Medicinale Chemie aan de School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences
- *"Nooit is er een opwindender moment geweest om nieuwe ideeën te onderzoeken om de interactie tussen LAG-3 en MHC klasse II-moleculen te beheersen, na de recente validatie van LAG-3 door de farmaceutische industrie. We zijn verheugd om dit project samen met 's werelds toonaangevende wetenschappers van Cardiff University voort te zetten en ons werk voort te zetten"*



om nieuwe LAG-3-therapieën te ontwikkelen, vooral omdat er al enkele opwindende vroege resultaten zijn van onze gezamenlijke inspanningen." - Marc Voigt, CEO van Immutep



ASX/Media Release

### Immutep Reveals a New anti-LAG-3 Research Program

**SYDNEY, AUSTRALIA – 8 June 2021** – Immutep Limited (ASX: IMM; NASDAQ: IMMP) ("Immutep" or "the Company"), the leading developer of LAG-3 related immunotherapy treatments for cancer and autoimmune disease, is pleased to provide an update on its preclinical development pipeline.

Under the collaboration project commenced in 2019 with Cardiff University, the Company has advanced the discovery and development of a new generation of small molecule anti-LAG-3 therapies. The ultimate aim of the project is to make an oral treatment available to cancer patients and at a lower cost compared with the current anti-LAG-3 antibodies being developed by several companies.

The project brings together Immutep's deep experience in LAG-3 biology, with the expertise of Cardiff University Professors Andrew Godkin and Andrea Brancale. Prof Godkin is the University Theme Lead in Immunology in the College of Biomedical Life Sciences and Prof Brancale is Professor of Medicinal Chemistry at the School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.

"Never has there been a more exciting time to explore new ideas to control the interaction between LAG-3 and MHC class II molecules, following the recent validation of LAG-3 by the pharma industry. We are excited to progress this project with the world leading scientists at Cardiff University and continue our work to develop novel LAG-3 therapeutics, especially as there are already some exciting early results from our joint efforts," said Marc Voigt, Immutep CEO.

"We are delighted to collaborate with Immutep on this important project to develop a small molecule anti-LAG-3 treatment for cancer patients that could offer the convenience of a tablet or capsule, at a fraction of the cost of existing anti-LAG-3 candidates," said Professor Andrew Godkin of Cardiff University.

Professor Andrea Brancale of Cardiff University also added: "Our collaboration with Immutep is a great opportunity to combine a diverse set of skills from multiple teams in what is an exciting area of research. Indeed, we think this cross-functional expertise in chemistry, biology and drug development positions the team very well for a successful collaboration."

Under the Agreement, all intellectual property relating to lead compounds as well as derivatives thereof, will be jointly owned by Immutep and Cardiff University. Immutep will have exclusive rights to develop and commercialise the new molecules in the clinic according to pre-defined licensing terms. The Agreement builds on a Material Transfer Agreement signed by Immutep SAS and Cardiff University in 2015.

"Our collaboration with Cardiff University demonstrates our commitment to continually invest in R&D. We believe that the discoveries arising from this collaboration and our collaboration with Monash University may have a profound impact on the LAG-3 landscape, particularly in respect of the anti-LAG-3 therapies currently in late-stage development," said Immutep's CSO and CMO, Dr Frederic Triebel.

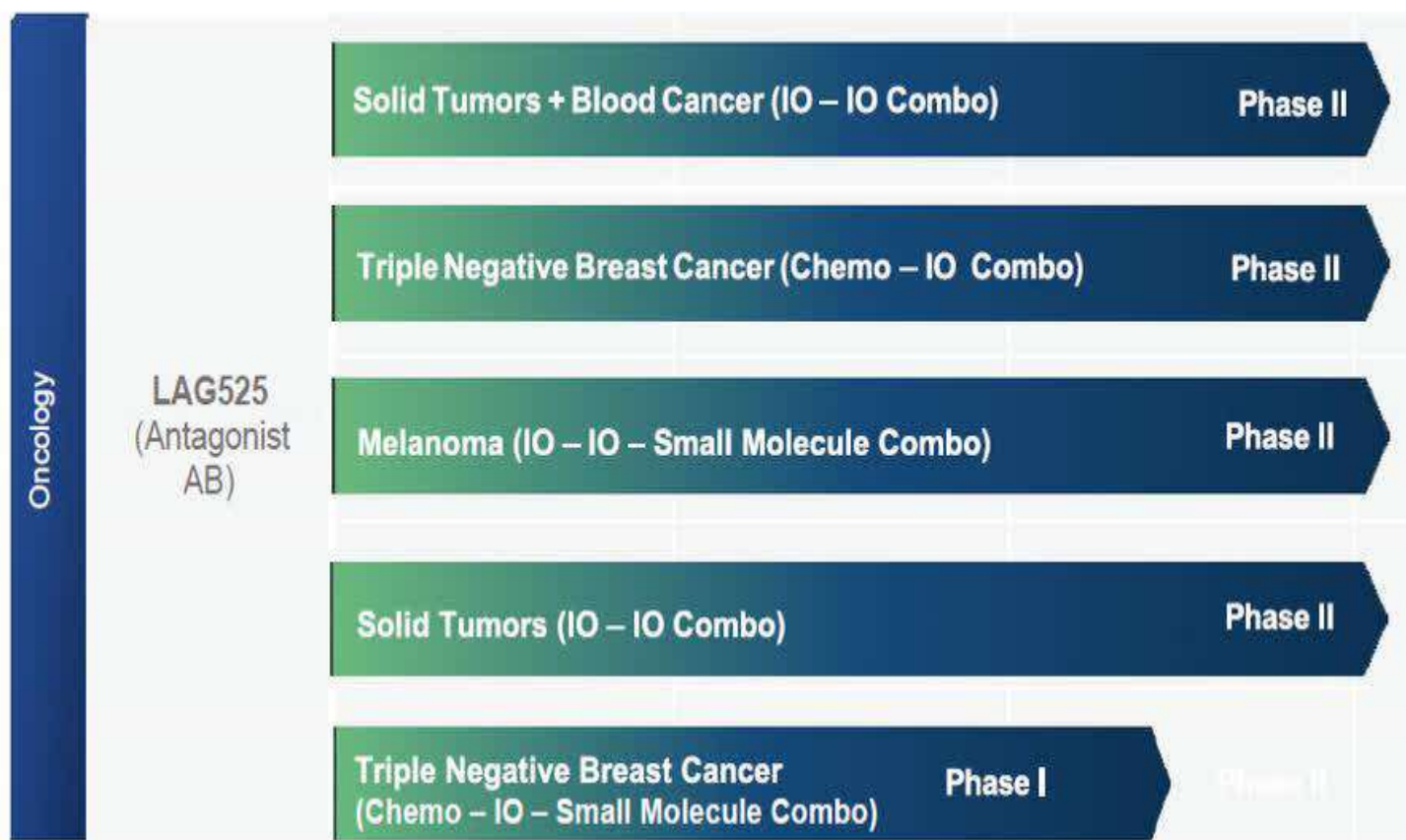
Immutep onthulling van Small Molecule LAG3-programma (persbericht Immutep)

Bovendien, zoals opgemerkt in het eerdere SA-artikel, heeft de goedkeuring van Bristol Myers de meest directe implicaties in de pijplijn van Immutep voor de anti-LAG3 van Novartis, LAG525 genaamd, die het in licentie geeft van Immutep. Novartis' antagonist LAG525 heeft vergelijkbare kenmerken als Bristol's LAG3-antagonist Opdualag (relatlimab) om negatieve regulatie van T-cellen te voorkomen, wat leidt tot een verhoogde antitumor CD8 T-celrespons.

LAG525 (Ieramilimab) is een gehumaniseerde vorm van Immutep's IMP701-antilichaam. IMP701 speelt een rol bij het beheersen van de signaalroutes in zowel effector-T-cellen als regulerende T-cellen (Treg). Het antilichaam werkt door effector-T-cellen te activeren door remmende signalen te blokkeren die ze anders zouden uitschakelen en door de Treg-functie te remmen die normaal gesproken voorkomt dat T-cellen reageren op antigeenstimulatie, en verwijdert twee remmen die voorkomen dat het immuunsysteem kankercellen doodt. Dit in tegenstelling tot sommige andere

antagonist LAG-3-antilichamen die zich alleen richten op de effector-T-celroute en niet op de Treg-route.

## Novartis – LAG525



Novartis LAG525-pijpleiding onder licentie van Immutep (Immutep-presentatie en beleggersupdate)

Novartis heeft vijf klinische onderzoeken voor LAG525 bij meerdere kankerindicaties voor meer dan 1.000 patiënten. Immutep komt in aanmerking voor op ontwikkeling gebaseerde mijlpaalbetalingen en royalty's op verkoop na commercialisering van het antilichaam. Met betrekking tot de Novartis-deal is er niet veel bekendmaking, aangezien de oorspronkelijke licentieovereenkomst in 2012 tussen Immutep en CoStim was, die [Novartis vervolgens in 2014 verwierf](#) . Een [onderzoeksinitiatierapport over Immutep van B Riley in september 2018](#) merkte echter op: "*Immutep komt in aanmerking voor het ontvangen van tot ongeveer A \$ 100 miljoen aan ontwikkelingsmijlpalen en komt in aanmerking voor gelaagde eencijferige royaltybetalingen op commerciële verkopen*" van de Novartis-samenwerking. Deze mogelijke schattingen van mijlpalen/royalty's lijken plausibel.

Immutep is de afgelopen 12 maanden doorgedaan met het uitbreiden van zijn IP rond de LAG525-activa, volgens de [recente octrooiverlening in Japan vorige week](#) , de [octrooiverlening in China in augustus 2021](#) , de [octrooiverlening in Europa in april 2021](#) . Even terzijde: het is vermeldenswaard dat CoStim vóór de overname door Novartis relatief vroeg de kracht van T-cellen en hun antikankeractiviteit inzag, en dat hun managementteam ervoor koos relaties aan te gaan met het Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston Children's Ziekenhuis, Brigham en Vrouwenziekenhuis en... Immutep.

## Overzicht

Immutep heeft een van de breedste LAG3-pijplijnen in de gezondheidszorg, ondanks zijn relatief kleinere omvang in vergelijking met de vele bedrijven die zich op LAG3 richten, waaronder Merck, Novartis, Roche ( [OTCQX:RHHBY](#) ), Regeneron ( [REGN](#) ), Bristol Myers, Boehringer Ingelheim, Macrogenix ( [MGNX](#) ), Xencor ( [XNCR](#) ), Incyte ( [INCY](#) ) en nog veel meer.

# Clinical Development

## Efti: Main Trials\*



Immutep's Efti Clinical Pipeline (Immutep-presentatie)



# Immutep Out-Licensed Immunotherapy Pipeline\*



## Immutep's niet-gelicentieerde klinische pijplijn (Immutep-presentatie)

Er zijn meerdere opkomende katalysatoren die allemaal meer gewicht zouden moeten krijgen in de voetsporen van de eerste FDA-goedkeuring van een LAG3-therapeutikum, waaronder (1) [aanstaande gegevens over de gezamenlijke TACTI-002 / KEYNOTE-798 Fase 2-studie met Merck](#) bij de European Lung Cancer Congres begin april, (2) [nieuwe gegevens over efiti/paclitaxel uit de Fase 2b AIPAC-studie bij HER2-negatieve/HR-positieve gemetastaseerde borstkanker \(HR+ MBC\)](#) bij ESMO begin mei, (3) updates over de TACTI-003-studie, (4) updates over de eerste drievoudige combinatieproef met efiti/chemo en een anti-PD1 in INSIGHT-003, en (5) nog veel meer mijlpalen in 2022, zoals beschreven in [de recente presentatie van Immutep in Cowen](#) en zoals hier getoond:



2022

- **Clinical data** from TACTI-002 (e.g. 1<sup>st</sup> line NSCLC)
  - **2<sup>nd</sup> line NSCLC** PD-X refractory data will be presented at the European Lung Cancer Congress 2022 (end of March/beg. April)
- Ongoing **recruitment & updates** from randomised trial in 1st line HNSCC (**TACTI-003**)
- **INSIGHT-003** recruitment & first results
- **Regulatory** updates
- Manufacturing **scale up** to 2,000 L
- **Expansion** of existing programs (incl. planned Phase III)
- Updates from **IMP761**
- Further updates from partnered programs (e.g. GSK, Novartis, EOC Pharma)

- ✓ Validation of LAG-3/MHC-II interaction through BMS's Phase III results in melanoma
- 2022 could be a breakthrough year for LAG-3 as it is likely to become an approved commercial target

## Aankomende Immutep-mijlpalen (Immutep-presentatie)

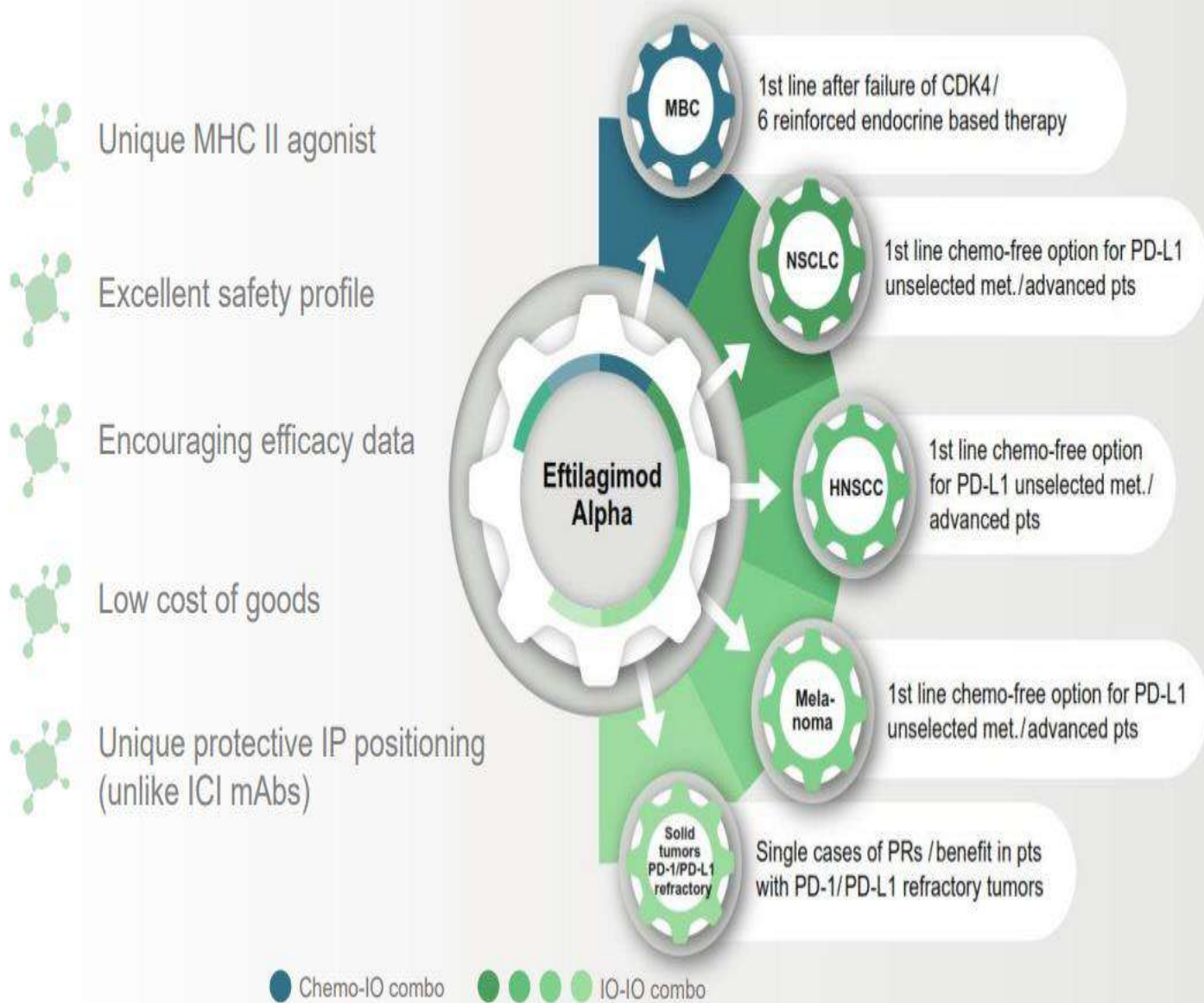
De INSIGHT-003-proef met drievoudige combinatie is er een die naar mijn mening veel aandacht zou moeten krijgen van Wall Street en de biotech-industrie. Efti's sterke veiligheidsgegevens tot nu toe en de klinische resultaten van efti's combinatieonderzoeken met PD1- en PDL1-controlepuntremmers plus de klinische resultaten van efti's combinatieonderzoek met chemotherapie, maken het een uitstekende kandidaat voor een drievoudig combinatieonderzoek om kanker te bestrijden. Immutep heeft inderdaad onlangs [positieve veiligheidsgegevens van deze proef vrijgegeven in december 2021](#). Belangrijker is echter dat CEO Voigt eerder dit jaar op de Leerink-conferentie onthulde dat zowel Opvido als Keytruda kunnen worden gebruikt. Dit heeft uiteraard belangrijke strategische implicaties, aangezien de efti-activa van Immutep de klinische resultaten van Merck's Keytruda en Bristol Myers' Opvido mogelijk kunnen versterken. Als de gegevens van efti met Opvido een afspiegeling zijn van wat tot nu toe is gezien met de combinatie met Keytruda, vooral bij patiënten met lage PD1-expressie, zit het precies tussen twee industriereuzen in met een eigendom dat ze allebei willen hebben.

Vanuit een algemeen perspectief zijn hier geselecteerde fragmenten van CEO Voigt in zijn "Outlook" voor 2022 van [Immutep's Investor Update in februari 2022](#) over het bedrijf, de belangrijkste klinische kandidaat-efti en recente/toekomstige ontwikkelingen:

- “...Het Immutep-team helpt de therapeutische ruimte van LAG-3 te leiden terwijl we de ontwikkeling van opwindende kanker- en auto-immuuntherapieën bevorderen die gericht zijn op het verbeteren van het leven van patiënten. We blijven ons volledig inzetten voor deze ruimte en hebben momenteel meer LAG-3-programma's in ontwikkeling dan enige andere biotech of farma. Bovendien is onze hoofdkandidaat efitlagimod alpha, of "efti", uniek vanwege zijn werkingsmechanisme en heeft geen vergelijkingsmateriaal.”*
- “ In de afgelopen maanden hebben we een transformatieperiode in de geschiedenis van ons bedrijf bereikt toen we verder gingen met twee vergevorderde onderzoeken in de pijn, waarvan er één is gestart en één in een planningsproces zit... Beide klinische onderzoeken in een laat stadium studies voor efti zijn slechts het topje van onze bredere ontwikkelingspijn, die in totaal vier kandidaten omvat die worden geëvalueerd in ongeveer 14 klinische onderzoeken. Onze twee andere kandidaten voor klinische fasen hebben een exclusieve wereldwijde licentie voor onze farmaceutische partners, Novartis en GSK. De vierde kandidaat, IMP761, is in preklinische ontwikkeling voor auto-immuunziekte.”*
- “Wij geloven dat Immutep een betekenisvolle, lange termijn positie zal bekleden als leider in de veelbelovende LAG-3 therapeutische ruimte. Het werkingsmechanisme van Efti is uniek omdat het geen blokkerend (of antagonistisch) antilichaam is dat werkt als een traditionele immuuncheckpointremmer. In plaats daarvan is efti een oplosbaar LAG-3-eiwit dat functioneert als een belangrijke histocompatibiliteitscomplex (MHC) klasse II-agonist en het immuunsysteem een bredere stimulatie geeft. Dat wil zeggen, efti bindt aan MHC klasse II-moleculen op antigeen presenterende cellen, wat het aangeboren immuunsysteem activeert en uiteindelijk een adaptieve immuunrespons stimuleert om kanker te bestrijden. We gebruiken vaak de analogie van 'op het gas trappen' om het werkingsmechanisme van efti te beschrijven. We stellen het werkingsmechanisme van efti tegenover het mechanisme van een blokkerend antilichaam dat kan worden gezien als "de voet van de rem halen" van het immuunsysteem. Het unieke werkingsmechanisme van Efti geeft het verschillende voordelen die de mogelijkheden van Immutep verbreden...”*

# Efti: Potential Pipeline in a Product

Potential for use in various combination settings



Efti-pijplijn in een product - meerdere potentiële toepassingen (Immutep-presentatie)

Lees voor meer informatie over de unieke MOA van efti de [volledige Investor Update van februari 2022](#), evenals ons eerdere SA-artikel waarin dit in detail is behandeld. De volledige klinische en preklinische pijplijn van Immutep werd net waardevoller na de FDA-goedkeuring van BMS' anti-LAG3. Aangezien de klinische gegevens van deze pure-play op LAG3 steeds sterker worden, wat het de afgelopen jaren consequent heeft gedaan, lijkt Immutep goed gelegen voor een grote strategische deal of mogelijke overname.