



PHARMA EQUITY GROUP

5. april 2024

Meddelelse nr. 11

Pharma Equity Groups datterselskab, Reponex Pharmaceuticals A/S, rapporterer meget positive slutresultater fra det klinisk fase-2 studie med selskabets patenterede lægemiddelkandidat RNX-051.

Reponex Pharmaceuticals A/S (Reponex) offentliggjorde i dag positive endelige resultater fra selskabets klinisk fase-2 proof-of-concept-forsøg med lægemiddelkandidaten RNX-051, MEFO-studiet, baseret på modtaget high level summary fra Selskabets kliniske site.

Reponex' MEFO-studie

Det drejer sig om behandling af patienter med højresidig tyktarmskræft og højresidige tyktarmspolyper/adenomer (forstadier til kræft) med selskabets lægemiddelkandidat RNX-051. Selskabets kliniske samarbejdspartnere, der har udført studiet, rapporterer følgende:

Baggrund

Patienter med forstadier til kræft i tyktarmen (adenomer) har en anden tarmmikrobiota end raske kontroller. Forskellige bakterier har vist sig at påvirke tarmslimhinden ved at fremme kronisk inflammation og gennem interaktion med molekylære mekanismer i tarmcellerne, der kan føre til tyktarmkræft. En central mekanisme for bakterier med kræftfremmende egenskaber er at producere en biofilm, der forer den indre overflade af tarmvæggen.

Hos patienter, hvor kræften allerede har udviklet sig, er det kendt, at forskellige bakterier såsom *Fusobacterium nucleatum* og *Bacteroides fragilis* ændrer immunsystemet i tumoren, hvilket fører til en større risiko for metastatisk spredning af kræften. Mekanismerne er komplekse, men medieres ved at reducere virkningen af immunceller, der aktivt dræber kræftceller.

Rationale

De to antibiotika fosfomycin og metronidazol (bestanddele af RNX-051) har forskellige egenskaber, der sikrer en effekt både på tyktarmsslimhinden og inde i kræftknuden, når de administreres lokalt. De kan ændre miljøet på en måde, der fører til en nedsat risiko for adenomdannelse og en øget følsomhed over for immunceller eller terapier, der modulerer immunsystemet, såsom immun-check-point-hæmmere. MEFO-studiet bestod af to arme: den første hos patienter med adenomer ("adenomarmen") og den anden hos patienter med kræft i højre side af tarmen ("kræftarmen"). Et vigtigt mål var at ændre biofilmen i "adenomarmen" og forbedre den tumorrelaterede bakteriesammensætning i "kræftarmen". I begge arme var der fokus på modulering af immuncellerne i en positiv retning for at øge deres evne til at dræbe kræftceller eller deres forstadier.



PHARMA EQUITY GROUP

Protokol

Tolv patienter og ti patienter blev behandlet i studiets respektive arme med RNX-051 administreret som en slimhinde-klæbende spray, og adenomerne eller tumoren blev fjernet ca. en uge efter behandlingen. Gennem avancerede mikroskopiske analyser rettet mod bestemte bakterier og visse celler i tumormikromiljøet, samt avancerede immunanalyser, herunder genomiske analyser af både bakterierne og kræftlæsionerne og deres forstadier, blev der dannet et dybtgående samlet billede af forstadierne og kræften før og efter behandlingen.

Resultater

I adenomarmen blev hovedformålet med undersøgelsen at demonstrere en indvirkning på bakteriebiomassen, opnået i form af en massiv reduktion i biofilmen på tarmslimhinden (mere end 30-folds reduktion) en uge efter behandlingen, fra et gennemsnit på 0,003 % til 0,0001 % af bakteriel biomasse ($p = 0,025$). Der blev påvist en virkning på forekomsten af de specifikke immunceller, der vides at være afgørende for immunsvaret mod kræft (makrofager og T-celler). For makrofager var tætheden 2,2 % i ikke-behandlede adenomer og 3,4 % i behandlede adenomer ($p = 0,030$), og for CD3 T-celler var tætheden 524 celler/mm² i ikke-behandlede adenomer og 727 celler/mm² i behandlede adenomer ($p = 0,018$). I metagenom-sekventeringen, for at vurdere bakteriernes diversitet og den specifikke bakterie-sammensætning af bakterier før og efter behandlingen, var der ingen reduktion i bakteriens diversitet, mens der var en stigning i slægten *Bacteroides* (median 6,9 % vs. 10,8 %, $p = 0,016$), en kommensal tarmbakterie, der omfatter både anti- og proinflammatoriske arter.

I kræftarmen var der for patienter med en kraftig forekomst af bakteriel biofilm en statistisk signifikant reduktion af biofilm i tumorperiferien, fra et gennemsnit på 0,255 % til 0,013 % bakteriel biomasse ($p = 0,025$). Samtidig kunne der ses et skift i balancen mellem immunceller i tumorens centrum, som gav en stigning i forholdet mellem T-celler, der er særligt aktive til at fremme tumorcelledød, fra et gennemsnitligt 0,30 CD8/CD3-forhold til et gennemsnitligt forhold på 1,19 ($p = 0,016$). I metagenom-sekventeringen, for at vurdere bakteriernes diversitet og den specifikke bakterie-sammensætning før og efter behandlingen sås en klar, statistisk signifikant effekt. En enkelt RNX-051 behandling eliminerede eller drastisk reducerede den kræft-fremmende *Fusobacterium nucleatum* (median 15.2 % til 0 %, $p = 0.008$) og øgede de kræft-beskyttende Lactobacillales (median 0.23% til 2.72% $p = 0.023$) i tumorens centrum uden at reducere diversiteten af den slimhinde-associerede tarm-mikrobiota.

Konklusioner

På basis af MEFO-studiets resultater synes der at være en klar vej frem til at fastslå, om behandling med RNX-051 som en enkelt og endda gentagen dosis hos patienter med adenomer i tarmen vil føre til forebyggelse af adenomer.

For patienter med tyktarmskræft synes det relevant at undersøge, om ændringerne i sammensætningen af immunceller (forøgelse) og kræftfremmende bakterier (reduktion) kan resultere i positive effekter i en større gruppe af patienter, og om kombinationsforsøg med RNX-051 plus immunterapi også kan give fordele for patienter med tyktarmkræft.

Reponex' ledelse konkluderer, at selskabets patenterede lægemiddel RNX-051 ser ud til at være yderst effektivt til dets tilsigtede formål. Blot en enkelt lokal applikation reducerer tumor-associeret biofilm drastisk og kan endda helt eliminere den kræftfremmende bakterie *Fusobacterium nucleatum* i tumoren en uge efter behandlingen.



PHARMA EQUITY GROUP

Kontaktperson – Investor Relations

På selskabets hjemmeside www.pharmaequitygroup.com findes der yderligere information og samtlige offentliggjorte meddelelser.

Henvendelser om Investor Relations og aktiemarkedet kan rettes til:

Thomas Kaas Selsø, CEO, Telefon: +45 4022 2114 E-mail: investor@pharmaequitygroup.com

Om Pharma Equity Group A/S

Pharma Equity Group er et børsnoteret selskab på Nasdaq Copenhagens hovedliste. Selskabets hovedfokus er på at fremme de forskellige lægemiddelkandidater i sit datterselskab, Reponex Pharmaceuticals A/S. Med et urokkeligt fokus på Health Care er Pharma Equity Groups primære mål at tilføre betydelig værdi til Reponex Pharmaceuticals' forskellige lægemiddelkandidater.

Selskabet er forpligtet til at yde omfattende support, ressourcer og ekspertise til at drive udviklingen og succesen af disse lægemiddelkandidater. Som strategisk partner arbejder Pharma Equity Group tæt sammen med Reponex Pharmaceuticals og prioriterer fremme af innovative medicinske løsninger og banebrydende behandlinger. Først når det fulde potentiale i Reponex Pharmaceuticals er blevet udfoldet, er intentionen om at udforske muligheder for at investere i andre virksomheder. Denne tilgang sikrer et stærkt engagement i de aktuelle medicinske projekter og deres udvikling, samtidig med at den – på længere sigt – forbliver åben for nye strategiske investeringer med henblik på fortsat vækst.