



Analysguiden - Uppdragsanalys

31 mars 2020

CombiGene

Inför en accelererad fas i utvecklingen

Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Genterapi – en marknad i kraftig tillväxt	3
Aktuell nyemission	4
Tidsplan för CG01 mot epilepsi	5
Aktiv strategi för utlicensiering av CG01	6
Prognoser och värdering	7
Tre anledningar att investera i CombiGene	8

Inför en accelererad fas i utvecklingen

CombiGene erbjuder investerare unik exponering mot den kraftigt växande marknaden för genterapi. Marknadspotentialen för läkemedelskandidaten CG01 mot fokal läkemedelsresistent epilepsi uppgår till många miljarder kronor i årlig försäljning. Det är dock viktigt att belysa att projektet ännu är i ett tidigt utvecklingskede, samt att stora läkemedelsbolag generellt vill se studier genomförda på människor innan de är beredda att ingå avtal.

Den nyligen avslutade farmakokinetikstudien bekräftar att CG01 bör ha effekt på behandlade patienter under ett stort antal år. Bolaget har dessutom nyligen avslutat en studie som visar att de verksamma substanserna inte har någon negativ påverkan på kognitiva funktioner. Tillsammans med den nyligen genomförda studien i donerad mänsklig vävnad med uppmuntrade utfall har CombiGene under de senaste månaderna tagit stora steg framåt i utvecklingen av CG01.

För att accelerera utvecklingen av CG01 genomför CombiGene nu en nyemission med företrädesrätt. Den kommer ge bolaget resurser att genomföra avslutande djurstudier för att senare kunna gå in i kliniska prövningar på människor. Under 2019 intensifierade bolaget förberedelserna för att kunna gå in i klinik, vilket beräknas fullbordas under 2020 med en teknologiöverföring till bolagets brittiska kontraktstillverkare Cobra. Bolaget har under 2019 även från Lipigon Pharmaceuticals AB inlicensierat ett metaboliskt projekt för behandling av lipidystrofi, en sällsynt sjukdom där patienterna saknar normalt fungerande fettvävnad. Detta breddar CombiGenes projektportfölj till att utöver epilepsi även inrikta sig på metabola sjukdomar.

Till följd den pågående företrädesemissionen justerar vi det riskjusterade motiverade värdet i basscenariot till SEK 1,3 per aktie (tidigare SEK 1,8). Ett mer gynnsamt investerarsentiment för genterapisektorn, en breddad produktportfölj, samt det faktum att CG01 närmar sig kliniska studier är alla faktorer som kan bidra till att lyfta fram värden.

Utfall och prognoser, basscenario

MSEK	2017	2018	2019,0	2020P
Nettoomsättning	3,0	0,1	0,0	0,0
Rörelseresultat	-9	-13	-18	-36
Vinst per aktie, kronor	neg.	neg.	neg.	neg.
Nettokassa	5	32	15	12

Källa: CombiGene (utfall) och Analysguiden (prognoser).

Datum: 31 mars 2020
Analytiker: Thomas Nilsson

Företagsnamn: CombiGene AB
Lista: Nasdaq First North
Vd: Jan Nilsson
Styrelseordförande: Arne Ferstad
Marknadsvärde: 62 MSEK
Senast: 0,48 kronor
Kort om bolaget: CombiGene utvecklar behandlingar med hjälp av genterapi. Nuvarande fokus ligger på att ta fram en genterapi för epilepsi. Genom att injicera terapeutiska gener i de drabbade delarna av patientens hjärna är målsättningen att öka uttryck av NPY och aktivera receptorer i synapserna som i sin tur minskar önskat överskott av signalsubstanser. CombiGenes strategi är att på egen hand utveckla behandlingsmetoden för epilepsi fram till att den uppnått ett kliniskt "proof-of-concept" (indikation på effekt i människa) i en fas I/II-studie.

Möjligheter och styrkor: Det finns ett stort behov av nya behandlingar inom läkemedelsresistent epilepsi. Genterapi möjliggör i teorin långverkande engångsbehandling.

Bolaget har nyligen beviljats ett omfattande forskningsstöd för huvudprojektet CG01. Tillförsel av CG01 har ännu inte visat terapeutisk effekt i människa. Det återstår en preklinisk utveckling innan studier i människa kan påbörjas.

Risker och svagheter: Utveckling av genterapitillverkning är komplicerad. Den prekliniska utvecklingen kan ta längre tid och bli mer kostsam än planerat.

Värdering: Bas
1,3 kr

Genterapi – en marknad i kraftig tillväxt

Marknaden väntas växa från 587 MUSD år 2017 till 5,7 miljarder USD år 2025

Marknaden för genterapier väntas växa mycket kraftigt kommande år, från 581 miljoner USD år 2017 till 5,7 miljarder USD år 2025 enligt en rapport från Fior Markets. Detta motsvarar en genomsnittlig årlig tillväxt på 22%. De stora läkemedelsbolagen visar ett stort intresse för området, vilket har resulterat i ett antal uppköp och samarbetsavtal de senaste åren. Avtal mellan stora läkemedelsbolag och mindre bioteknikbolag har skett både i tidig klinisk fas och även i preklinisk fas, där CombiGene nu befinner sig. En investering i CombiGene ger unik exponering mot detta snabbt växande fält inom läkemedelsutveckling.

Grundorsakerna till genterapins starka utveckling är de stora medicinska möjligheter den erbjuder för sjukdomar som tidigare helt saknat verksamma behandlingar. Genterapi syftar till att överföra en gen till relevanta målceller för att ersätta eller förbättra funktionen hos defekta gener. Man kan på så vis angripa grundorsaken till patientens sjukdom och inte bara lindra besvär. Den första kontrollerade överföringen av en främmande gen till människa skedde 1989 och sedan dess har drygt 600 kliniska försök registrerats, de flesta inom cancerområdet. När FDA i augusti 2017 för första gången godkände en genterapi för den amerikanska marknaden var det en viktig milstolpe och det finns i dagsläget sju godkända läkemedel av genterapityp.

Läkemedelsresistent epilepsi som CombiGene riktat in sig på med sin läkemedelskandidat CG01 är en stor patientgrupp. Varje år är det ca 1800 patienter i USA och 3500 patienter i Europa som opereras. I en marknadsanalys CombiGene beställt framkom att det i de 5 största EU-länderna samt Japan och USA finns hela 5,7 miljoner epileptiker. Av dessa har 60 - 65% fokala epilepsi och en tredjedel av dessa är dessutom läkemedelsresistent. Detta ger 1 miljon potentiella patienter. Det bör beaktas att alla dessa inte har frekventa anfall.

Försäljningspotentialen för CG01 uppgår till 0,5–1,5 miljarder euro årligen

Ett annat sätt att se på marknaden är att studera nytillskottet av patienter. Det är 30 000 nya per år i samma regioner som är kandidater för kirurgi. Skulle genterapi nå 10 - 20% av dessa talar man om 3000 – 6000 patienter per år. Då behandlingskosten uppgår till 100 000 - 200 000 EUR i Europa och 200 000 – 300 000 USD i USA finns potential för 0,5–1,5 miljarder EUR i försäljning. Behandlingen är dessutom betydligt mindre invasiv för patienten än traditionell kirurgi.

Genterapi för sickelcellsanemi nyligen prissatt till 1,6 MEUR per behandling

Att genterapibehandlingar ofta betingar höga prislappar märks t ex på genterapi mot sickelcellsanemi. Denna sjukdom tar sitt uttryck i att kroppens röda blodkroppar inte är helt runda, utan har ett något kantstött utseende. Detta har historiskt gett bärarna av dessa avvikande röda blodkroppar en överlevnads fördel i länder med utbredd malaria. Dock för det med sig andra besvär och dessa patienter hjälps mycket av att man plockar ut stamceller från dem för att behandla dem med genterapi. Genterapibolaget Bluebird Bio säljer denna behandling för priset 1,6 miljoner EUR per behandling. Den betalningsmodell som arbetats fram gentemot tyska försäkringsbolag bygger på en initial betalning på 20% av detta belopp, följt av lika mycket till per år i fyra år givet att behandlingen fortfarande har effekt.

Aktuell nyemission för att accelerera utvecklingen av CG01 mot epilepsi

Under 2019 intensifierades förberedelserna för att kunna gå in i klinik genom att CombiGene påbörjade utvecklingen av en GMP-certifierad produktionsmetod tillsammans med den välrenommerade brittiska organisationen Cell and Gene Therapy Catapult. Detta arbete pågår och beräknas avslutas under 2020 med en teknologiöverföring till bolagets partner för tillverkning, brittiska Cobra Biologics. Den slutliga testkörningen av produktionsmetoden kommer ge material till de avslutande och regulatoriskt nödvändiga säkerhets- och biodistributionsstudierna.

De första studierna i människa kan ske vid årsskiftet 2021/2022

CombiGene genomför nu en nyemission om 32,5 miljoner SEK som ger bolaget resurser att driva epilepsiprojektet CG01 vidare med full kraft. Man har alla samarbetspartners på plats för att driva detta projekt mot första studier i människa, vilket kan ske vid årsskiftet 2021/2022. Resultat från djurförsök visar på en mycket lovande potential för alla de epilepsipatienter som idag saknar medicinska behandlingsalternativ och CombiGene har även tidigare visat att CG01 kan uttryckas i vävnad från patienter med läkemedelsresistent epilepsi. Marknadspotentialen för CG01 för den valda indikationen är 4–10 miljarder kronor om året även med försiktiga antaganden.

CombiGene för löpande dialog med flertalet resursstarka läkemedelsbolag. Gemensamt för dessa är dock att de helst vill se resultat från studier i människa innan de är beredda att ingå någon form av partnerskap. När CombiGene förvärvade det tidigare avknoppade dotterbolaget Panion under 2019 fick man fullständig kontroll över samtliga immateriella tillgångar i CG01-projektet, vilket kommer vara värdefullt vid förhandlingar med potentiella partners. Vidare ingick bolaget under 2019 även ett inlicensieringsavtal med Lipigon Pharmaceuticals för behandling av lipidystrofi. Detta breddar CombiGenes projektportfölj av genterapier till att nu även omfatta metabola sjukdomar.

Tidsplan för CG01 mot läkemedelsresistent fokal epilepsi

Bolaget har de senaste månaderna tagit stora steg framåt för att ta CG01 in i kliniska studier på människor. I december publicerades uppmuntrande resultat från studier i donerad mänsklig, läkemedelsresistent epileptisk hjärnvävnad. Denna studie som publicerades i Nature i december visade tydligt att man genom att aktivera hjärnans Y2-receptorer med NPY här kunde hämma epileptisk aktivitet.

Ytterligare viktiga steg har även tagits i och med de lovande utfallen från den farmakokinetikstudie som avslutades nu i mars. Här framkom att en injektion av CG01 bör ha effekt under ett stort antal år vilket är att se som mycket positivt. CombiGene slutförde i mars även en framgångsrik inlärnings- och minnesstudie, som visade att de verksamma substanserna i CG01 inte har någon negativ påverkan på minne eller inläring i den experimentella modell som använts i studien.

CombiGene bildades för att kommersialisera professor Merab Kokaias och docent David Woldbyes upptäckt att den naturligt förekommande neuropeptid Y hämmar epileptiska anfall hos djur. För att administrera behandlingen används ett ofarligt, icke-patogent virus för att transportera dessa gener till hjärnan. Detaljerade resultat från studien med råttor som genomfördes 2017 har nu publicerats. Av 16 utvärderingsbara råttor som fick CG01 observerades en minskning av antalet epilepsianfall med minst 50% i fem fall. Responsen motsvarade här 31% och ingen respons observerades i gruppen som fick placebo. Vidare blev en del djur som fick behandlingen helt symtomfria. Under 2019 har CombiGene även förvärvat det tidigare avknoppade dotterbolaget Panion. Detta bolag ägde en licens till epilepsiprojektet för veterinärt bruk och har med framgång genomfört inledande studier på hundar.

CG01 bereder väg till klinik med de två avslutande prekliniska studierna och fokus ligger nu på att skala upp tillverkningen. Bolaget har varit försiktiga med att lämna tidsuppgifter tidigare, men man har nu betydligt bättre kontroll på både tids- och kostnadsaspekter. De resurser bolaget tar in räcker för att driva CG01 med full kraft under 2020. Då ska man bland annat nå milstolpen att producera den tekniska batchen hos brittiska

tillverkningspartnern Cobra. Denna tekniska batch kommer sedan att användas för djurstudier av toxicologi och biodistribution under 2021.

Inför djurstudierna har CombiGene skrivit avtal med Northern Biomedical Research i Michigan som man redan tidigare har gjort en pilotstudie med. Djurstudierna väntas ta 6 månader och är en förutsättning för att sen gå vidare till de första kliniska prövningarna med människor om ca 2 år. Fas 1 på människor väntas ta två till tre år och kan börja vid årsskiftet 2021/2022. Det kommer vara en öppen studie som huvudsakligen undersöker säkerhet och tolerabilitet. Man kommer dock att följa patienterna noga för att kunna fånga tecken på effekt redan i denna studie. Man kommer under 2020 att välja ut kliniker i Sverige Danmark och Storbritannien för att ha tillgång till många patienter. I Sverige gör vi bara 40 operationer av denna typ per år och man behöver säkerställa att man får in de 12 - 18 patienter som ska ingå i denna studie inom rimlig tid. Sedan kommer projektet att behöva gå igenom fas 2 och fas 3 längre fram i utvecklingen, men det är än så länge för tidigt att spekulera i när i tiden en slutlig fas 3 studie kan bli klar.

Aktiv strategi för utlicensiering av CG01

CombiGene arbetar med patentansökningar i flera regioner för sin läkemedelskandidat CG01 som kommer att skydda rättigheterna till mitten av 2030-talet. Dessutom äger CombiGene allt immateriellt arbete som rör tillverkningsprocesser och andra kritiska delar av projektet. CombiGenes strategi är uttalat att ta tidiga projekt till proof of concept och in i kliniska studier på människa. Man vill sedan söka en större partner med stark marknadsföringsapparat inför kommersiell lansering av ett läkemedel. Ett undantag kan gälla vid säräkemedel riktade mot sällsynta sjukdomar, då även ett litet bolag kan gå hela vägen själv.

Man har nu i fyra års tid arbetat med att föra dialog med resursstarka läkemedelsbolag som kan tänkas bli partners i en framtida lansering. Många stora bolag har visat intresse för CG01 och besökt CombiGenes datarum med information om läkemedelskandidaten. Man ska dock betänka att det är många beslutsnivåer i stora bolag och många faktorer som ska falla på plats innan CombiGene kan nå en utlicensiering av CG01. Tittar man på de licensaffärer som skett inom genterapi så är det stora avtal som slutits. Medianvärdet per program har uppgått till hela 393 MUSD, eller drygt 4 miljarder kronor, vilket visar på den stora försäljningspotential genterapier bedöms ha.

Licensaffärer inom genterapi

Bolag	Partner	Indikation	Klinisk fas	Antal program	Värde (MUSD)	Per program (MUSD)
Bamboo	Pfizer	CNS	Preklinisk	4	688	172
Oxford Medica	Axovant	Parkinson	Preklinisk	1	843	843
Regenxbio	Biogen	Ögon, skelett, C	Preklinisk	7	2000	286
Voyager	AbbVie	Alzheimer	Preklinisk	3	1179	393
Voyager	Neurocrine	CNS	Fas I	4	1865	466
Medianvärde per program						393

Källa: Bolagsuppgifter

Prognoser och värdering

Bolaget har de senaste månaderna gjort betydande framsteg i att ta CG01 vidare mot studier i människa. Man har i den nyss avslutade farmakokinetikstudien kunna visa på att CG01 ska kunna ges vid ett enda tillfälle och därefter ha långvarig effekt. Man har även i den framgångsrika inlärnings- och minnesstudien visat att de verksamma substanserna i CG01 inte har negativ påverkan på kognitiva funktioner. Dessutom har man i den studie som publicerades i Nature i december 2019 visat att den verkningsmekanism CombiGene avser att uppnå med CG01 kan hämma epileptisk aktivitet i läkemedelsresistent mänsklig hjärnvävnad. Vi håller fast vid vår tidigare kommunicerade riskjusterade värdering av delarna i CombiGene.

Till följd av den pågående emission kommer antalet utestående aktier att öka från 65 miljoner till 130 miljoner. Givet våra tidigare bedömda riskjusterade projektvärderingar på 140 MSEK för CG01 mot epilepsi hos människor och 24 MSEK för projektet med motsvarande genterapi mot epilepsi hos hundar (som 2019 förvärvades från det tidigare avknoppade dotterbolaget Panion) når vi en sammanlagd riskjusterad värdering på 164 MSEK för CombiGenes projektportfölj. Vi avvaktar med att värdera det nyligen inlicensierade projektet mot den metabola sjukdomen lipidystrofi då projektet är i mycket tidigt skede och man här ännu inte valt läkemedelskandidat.

Då CombiGene nu accelererar utvecklingen av CG01 ändrar vi vårt estimat för resultat efter skatt för år 2020 till -36 MSEK (tidigare -25 MSEK). Till följd av den utspädning emissionen medför justerar vi ned vårt riskjusterade motiverade värde till 1,3 kronor per aktie (tidigare 1,8 kronor), beräknat som 164 MSEK i riskjusterad värdering delat med 130 miljoner utestående aktier.

Tre anledningar att investera i CombiGene

Unik exponering mot paradigskiftet genterapi

En investering i CombiGene ger en för Stockholmsbörsen unik exponering mot den snabbväxande marknaden för genterapi. Man har visat att man kan ta ett genterapiprojekt från tidig fas till proof of concept, vilket är att se som mycket positivt. Bolaget har en styrelse med gedigen erfarenhet från läkemedelsbolag som Astra, Baxter, Medivir, Johnson & Johnson, m fl.

Epilepsimarknaden ger stor försäljningspotential

Till skillnad från tidigare godkända genterapier riktar bolagets läkemedelskandidat CG01 mot epilepsi in sig på en verkligt stor marknad med många patienter. Den bedömda försäljningspotentialen för CG01 är 4 – 10 miljarder kronor årligen, vilket ger stor potentiell uppsida om utvecklingen av läkemedlet blir lyckosam. Man ska dock beakta att projektet är i tidig fas och därmed har hög risk.

Breddad projektportfölj

CombiGene har även breddat sin projektportfölj till att även innefatta metabola sjukdomar genom att inlicensiera CGT2 mot lipidystrofi. Att CombiGene breddat sin portfölj och har för avsikt att fortsätta med sin affärsutveckling bör kunna ge ökade möjligheter att bygga värden.

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 äger inte och får heller inte äga inte aktier i det analyserade bolaget.

Ansvarig analytiker: Thomas Nilsson