

Trög rekrytering i fas 3

Antalet patienter i SPARKLE minskas

Ascelia Pharma skjuter fram tidpunkten för SPARKLE-studiens slutförande med ca ett kvartal. Sista patient väntas vara inkluderad i studien under februari eller mars. Bolaget minskar samtidigt antalet deltagare i studien till 80 från en tidigare målsättning på 200.

Vi konstaterar att tidigare målsättning att inkludera sista deltagare i studien före årsskiftet inte har uppnåtts. Denna vändning kan tolkas på olika sätt men vi tror att en förklaring ligger i att jakten på nya patienter till studien varit oväntat tidskrävande, även med hänsyn tagen till covid-pandemin som slagit hårt mot den typ av bildhanteringskliniker som ingår i SPARKLE.

Ledningen mer optimistisk om Orviglance-effekt

I normala fall skulle en decimering av en registreringsgrundande fas 3-studie med mer än 50 procent vara ett vågspel som kraftigt ökar risken för att studien inte lyckas uppvisa positiv effekt. Men ledningen i Ascelia Pharma vidhåller sin optimism om den låga risken i studien genom att hänvisa till interna data som talar för att Orviglance är två till tre gånger mer effektivt än vad man trodde när SPARKLE-studien planerades under 2019.

Dessa nya antaganden bygger på delvis publicerade data och måste därför tas med viss försiktighet. Samtidigt kvarstår vårt intryck av studien som en lågriskstudie med tanke på att Orviglance jämförs med placebo och inte ett annat kontrastmedel.

Beslut baserat på diskussion med FDA och statistiker

Bolaget baserar sin nya fas 3-plan på diskussioner med det amerikanska läkemedelsverket FDA och externa statistiker. Vi konstaterar att en fas 3-studie på 80 patienter normalt sett inte skulle ses som tillräckligt men utgår från att beslutet är väl förankrat hos FDA.

Motiverat värde sänks till 33 SEK (42)

Ett topline-resultat från SPARKLE väntas runt halvårsskiftet nästa år, vilket kan tillåta att en ansökan om godkännande lämnas in till FDA före nästa årsskifte. Vi räknar konservativt med att Orviglance kan starta kommersiell försäljning i USA tidigt 2025, förutsatt att SPARKLE-resultatet är positivt.

De senaste förändringarna gör att vi sänker sannolikheten för att Orviglance når ett godkännande (LOA) i USA, EU och Japan till 49 (56) procent. Prognosen om en toppförsäljning för Orviglance på 250 miljoner USD behålls. Med detta scenario ser vi ett motiverat värde på 33 kronor per aktie (42).

Ascelia Pharma

Analys

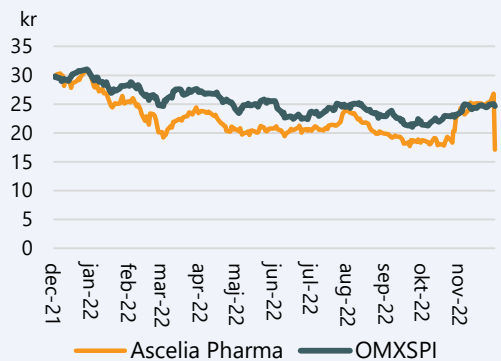
Datum	8 december 2022
Analytiker	Sten Westerberg

Basfakta

Bransch	Särläkemedel
Styrelseordförande	Peter Benson
Vd	Magnus Corfitzen
Noteringsår	2019
Listning	Nasdaq Stockholm
Ticker	ACE
Aktiekurs	16,6 kr
Antal aktier, milj.	34,6
Börsvärde, mkr	574
Likvida medel, mkr	180

Webbplats	www.ascelia.com
-----------	--

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	0	0	0	20
Resultat f. skatt	-93	-138	-129	-116
Nettoresultat	-99	-126	-109	-116
Vinst per aktie	-3,8 kr	-3,6 kr	-3,1 kr	-3,4 kr
Utd. per aktie	0 kr	0 kr	0 kr	0 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	185	262	123	146
Nyemission	99	200	0	150

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Trög rekrytering av SPARKLE-patienter

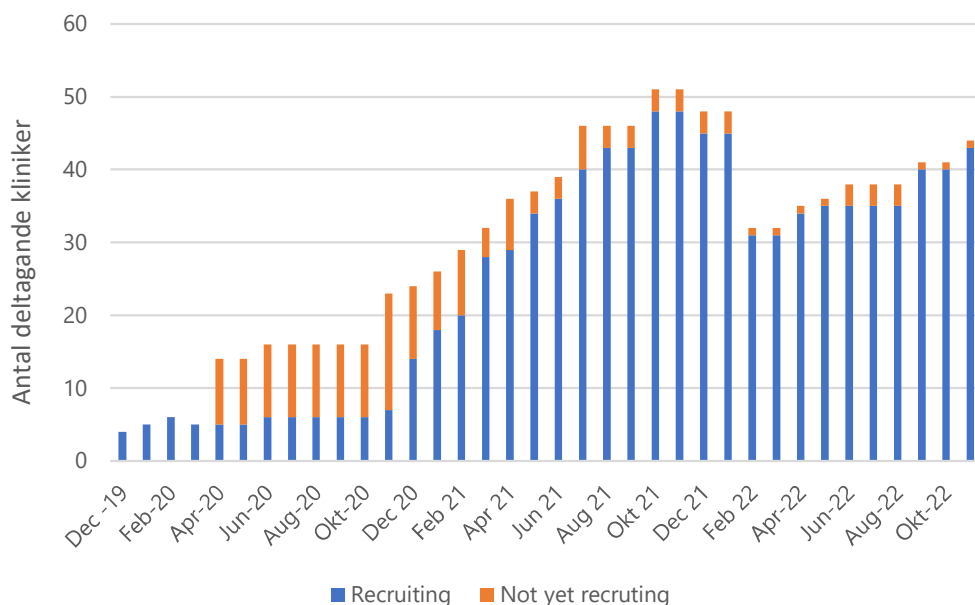
Beslutet att minska antalet deltagare i SPARKLE-studien till 80 från ursprunglig plan på 200 patienter kommer som en överraskning för oss. Det är helt klart att Covid-pandemin har ställt mycket speciella krav på de kliniker med bildhanteringsutrustning som deltar i Ascelias fas 3-studie. Dessa kliniker har i mindre omfattning haft möjlighet att delta i forskningsstudier när stora resurser har lagts på att hjälpa och undersöka akut covid-sjuka. Under pandemin har också den personalbrist som sjukvården brottas med ytterligare förstärkts och inte lämnat samma utrymme för forskning, som kräver att en del av personalen avsätts.

För Ascelias del bidrog också det tidigare beskedet i maj 2020 att en av bolagets CROs, Contract Research Organisations, drabbats av likviditetsproblem och behövde bytas ut. I mars i år valde bolaget också att avsluta samarbetet med 13 ryska kliniker efter beskedet att Ryssland invaderat Ukraina. Ryssland bidrog vid den tidpunkten med fler kliniker i SPARKLE än något annat land.

Utöver externa förklaringar som skissats på ovan är det möjligt att den patientpopulation som ingår i studien, alltså svårt njursjuka patienter som har misstänkt leverskada/cancer, av något skäl inte har gått att hitta så fort som bolaget ursprungligen hoppats. Denna patientgrupp utgörs uppskattningsvis 2-4 procent av de patienter som tas emot på bildhanteringskliniker, vilket ställer speciella krav på att hitta dem.

I våra ögon är det ändå en besvikelse att studien så här långt inte kunnat locka mer än 58 patienter av de totalt 200 som var planerade.

Historisk utveckling av antal kliniker i SPARKLE



Källa: clinicaltrials.org

Stort antal kliniker har inte satt fart på rekryteringen

Med tanke på att 42 kliniker i dagsläget står upptagna som rekryterande i databasen clinicaltrials.gov är det överraskande att endast 58 patienter gått att inkludera så här långt. Statistik från

clinicaltrials.org kan vara behäftad med felkällor och fördröjningar. Ascelia-ledningen uppger att av alla i dagsläget 48 aktiva kliniker är det endast 22 kliniker som kommit igång med behandling. Vi spekulerar i att detta förhållande kan bero på att studien ställer höga krav på vilka patienter som slutligen ska släppas in i SPARKLE.

Utslaget över hela studieperioden, som behandlade första patient i februari 2020, har rekryteringshastigheten alltså varit 1,7 patienter per månad. Denna siffra måste ses mot bakgrund av att Covid-pandemin i två vågor delvis har stängt Ascelias chanser att arbeta aktivt med rekrytering. Målsättningen att hitta de 22 återstående patienter till studien under perioden fram till februari-mars innebär att rekryteringshastigheten måste öka till 5-7 patienter per månad. Bolaget uppger att man bland annat tagit hjälp av sociala plattformar för att öka kontaktytorna mot njursjuka patienter.

I dagsläget är det svårt att ha en stark uppfattning om denna målsättning lyckas, men i stället kan vi konstatera att studien är på god väg att uppnå det nya antalet 80 patienter.

Diskussioner med FDA

Bolaget uppgav på sin telefonkonferens att beslutet att minska antalet patienter tagits efter diskussion eller samråd med den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA och med externa experter på läkemedelsstudier och statistik. SPARKLE är en så kallad registreringsgrundande fas 3-studie, det vill säga en studie som ska bana vägen för att Orviglance uppnår myndighetsgodkännande för kommersiell försäljning som kontrastmedel vid undersökning med magnetröntgen.

Normalt sett är en registreringsgrundande fas 3-studie avsevärt större än 80 patienter. Inom särkläkemedel (orphan drugs) brukar denna typ av studie omfatta 200-400 patienter medan vanliga läkemedelsstudier kan uppgå till 800-3 000 patienter och ända upp till 8 000 om det rör sig om öppenvårdspreparat. Det är därför av stor vikt att FDA har gett klartecken åt Ascelias nya SPARKLE-design. Studien innehåller inte en aktiv jämförelsegrupp i form av ett gadolinium-baserat kontrastmedel (GBCA), vilket har gjorts möjligt genom att de GBCA som helt dominerar marknaden för kontraströntgen bär på en liten risk för allvarliga biverkningar hos gruppen svårt njursjuka patienter.

Till detta kommer att studiens primära effektmått inte är isolerat till Orviglance, utan en sammanvägning av Orviglance (så kallad förstärkt bildhantering) och placebo (icke-förstärkt bildhantering) i jämförelse med endast icke-förstärkt bildhantering. Två mått inkluderas i den bi-primära effektparametern, dels så kallad avgränsning (delineation) av leverskadan, dels skadans kontrast mot frisk levervävnad.

Retrospektiva analyser ger stöd åt ny design

Skälet att Ascelia vågar genomföra denna nedbantning av SPARKLE-studien är alltså inte enbart svårigheter att hitta nya patienter utan i minst lika stor utsträckning att bolaget har en större övertygelse i dag att Orviglance ska visa sig effektivt jämfört med vad som var fallet när studien förberedes under 2019. Bolaget hänvisar till delvis

opublicerade retrospektiva analyser, baserade på historiska data från gamla studier, som överraskande visat att Orviglance är två till tre gånger mer effektivt än vad man tidigare antagit vid avläsning av en magnetröntgenbild. Dessa analyser är utförda i enlighet med samma metodologi som nu används i SPARKLE.

Denna avsevärda skillnad skulle innebära att bolaget kan minska antalet deltagande patienter och ändå lyckas att statistiskt säkerställa att Orviglance plus placebo (icke-förstärkt magnetröntgen) har bättre effekt än enbart placebo. Detta resonemang kan verka abstrakt men verkar vara ett accepterat sätt att testa kontrastmedel på.

En av de parametrar som bolaget ändrat i den nya studiedesignen är så kallad 'inter-read variability', alltså den skillnad som de tre avläsande examinatorena har med sig på grund av olika bakgrund och fokus. Denna variabilitet har i bolagets retrospektiva analyser visat sig vara mindre och behöver därför inte kompenseras av fullt lika många deltagare i SPARKLE.

Snabb avläsning på topline

Till skillnad från de flesta andra fas 3-studier kan det slutliga resultatet från SPARKLE-studien presenteras endast några månader efter att den sista patienten behandlats. Bilderna från MRI-undersökningen läggs in i en databas som kontinuerligt går igenom av tre radiologer (examinatorer) som sitter på olika platser i världen för att inte påverka varandra. Ett färdigt resultat väntas kunna fastställas ca tre månader efter att sista deltagare är behandlad.

Studiens bi-primära effektparameter undersöker om en kombination av MRI förstärkt med Orviglance tillsammans med en tidigare icke-förstärkt MRI (kombinerad aktiv grupp) är bättre än endast en icke-förstärkt MRI (kontrollgrupp). Denna design tillåter alltså Ascelia att direkt jämföra Orviglance med placebo i en sekundär effektparameter. Vid en icke-förstärkt undersökning används inget kontrastmedel, vilket i dagsläget är en möjlighet vid bildbehandling av misstänkta levermetastaser på patienter med akut och svår kronisk njursvikt.

Genom att kombinera två mätmetoder i den aktiva testgruppen i SPARKLE (Orviglance-förstärkt MRI samt icke-förstärkt MRI) minimerar studiens design att skador på levern mot förmodan missas på grund av Orviglances verkningsmekanism.

Den primära effektparametern utgörs av två mått: dels hur pass tydligt avgränsningen av leverskadans kanter (ofta en cancer) visualiseras, dels hur pass väl skadan avtecknar sig mot bakgrunden av ljusa leverceller. Vi spekulerar i att chanserna är goda för att resultatet för den bi-primära effektparametern ska vara signifikant positivt eftersom jämförelsen görs med en grupp patienter som inte får aktiv behandling (kontrollgruppen).

Förändringarna i studiens storlek gör ändå att vi sänker sannolikheten för ett positivt utfall i SPARKLE till 70 procent (80), vilket är högre än för en genomsnittlig fas 3-studie (ca 60 procent totalt, men ca 40 procent för onkologi).

Utmaningar under regulatorisk prövning

Förutsatt att den nya tidsplanen för SPARKLE håller och att resultatet av studien är positivt bör en ansökan om godkännande kunna lämnas in till FDA:s Office for Speciality Drugs, Division of Imaging and Radiation Medicines, i slutet av 2023. Av olika skäl tror vi att hanteringen hos FDA i detta fall kan innebära något högre risk än i vanliga fall. Vi sätter en sannolikhet för ett positivt besked från FDA till 70 procent (industrigenomsnitt 85 procent). Här är några skäl till varför vi är något mer konservativa:

- Studiens design är förankrad hos FDA, men under studiens gång har förändringar gjorts och patientmängden är förhållandevis låg,
- Även om en studie är väl förankrad hos FDA kan inga garantier utfärdas att FDA i slutänden godkänner ett positivt utfall,
- Eftersom användningen av GBCA på patienter med njursvikt är kontroversiell och riskabel jämförs Orviglance med placebo (icke-förstärkt MRI), vilket kan ses som en mindre utslagsgivande metod än aktivt kontrollerade studier,
- Såvitt vi förstår förbjuder inte nuvarande riktlinjer för lever-MRI på patienter med svår njursvikt att viss typ av GBCA används för att försäkra sig om hög bildkvalitet,
- Måttlig andel amerikanska center (14/43) som deltar i SPARKLE-studien kan öka kraven från amerikanska FDA, även om inga tydliga regler finns för denna punkt.

Två kompletterande studier slutförda

Utöver den pågående fas 3-studien har Ascelia sedan tidigare regulatorisk dokumentation från ytterligare två studier. En studie på 23 friska frivilliga undersökte om intag av en lätt måltid före en MRI-undersökning påverkade kroppens upptag av Orviglance. Studien visade att ett mindre intag av föda inte påverkade upptaget så pass negativt att deltagarna måste vara fastande.

Egenskapen att svälja Orviglance flytande kan medföra en ökad patientnytta jämfört med dagens behandling med GBCA, som ges i form av injektion. Ytterligare en aspekt är den tid som produkten behöver för att tas upp av levercellerna, vilket enligt en äldre studie uppgår till 2-6 timmar. De flesta gadolinium-preparat behöver endast 20 minuter upp till en timme innan kontrasten fullständigt spridit sig till levern.

Den andra kompletterande studien med Orviglance gjordes på patienter med nedsatt leverfunktion, en riskgrupp som kan vara svår att avbilda med kontrastmedel vid lever-MRI. Studien på 24 patienter startade i början av 2020 och avslutades under första halvan i år. Patienter med lindrig, måttlig respektive svår nedsättning av leverfunktion undersöktes för att se hur upptaget av Orviglance påverkades.

Orviglance potentiella fördel i patienter med nedsatt njurfunktion är att medlet tas upp selektivt och utsöndras endast i levern, medan alla

GBCA utsöndras av njurarna. Utfallet av studien visade att Orviglance tolererades väl utan några allvarliga biverkningar.

Finansiell diskussion

I denna rapport presenterar vi ett konservativt basscenarion för Ascelia. Basscenariot innebär att bolaget når ca 50 procents andel av sin målmarknad 500-600 miljoner USD. Vi ser en 49-procentig chans att produkten lanseras i USA under början av 2025, något senare än i tidigare rapport. Lansering i EU och Japan kan följa under 2025-26.

I basscenariot når Orviglance en toppförsäljning i USA och EU på 250 miljoner USD. Vi räknar med att produktens livslängd kan utsträckas bortom 2031-32 med hjälp av Life-Cycle Management. I detta konservativa scenario ser vi ett motiverat värde för aktien på 33 kronor efter utspädning av de emissioner som vi räknar görs under 2023-24, en sänkning med 9 SEK sedan förra rapporten. Totalt räknar vi med att bolaget behöver ta in ytterligare minst 750 miljoner kronor i två rundor under 2023-24 för att etablera en säljorganisation och lansera Orviglance i USA under 2025.

Vi tror att tisdagens besked om en bantad SPARKLE-studie kan fördyra framtida finansiering genom en något lägre emissionskurs.

En mer negativ tolkning av de upprepade förseningarna i SPARKLE-studien skulle vara att målgruppen (target patient population) av njursviktpatienter är mindre alternativt mer svårbehandlad än vad bolagets data visar. Vi håller dock fast vid att det mycket ansträngda läget i sjukvården under Covid-pandemin är den avgörande faktorn bakom förseningarna och väljer att behålla toppförsäljningen på 250 miljoner USD.

Summering av projektvärden i basscenario

		Mkr	Per aktie, utspädd	Per aktie, nuvarande
Mangoral	USA	1 044	18	30
	Europa	287	5	8
	RoW	86	2	2
Ny formulering		199	3	6
Totalt		1 616	28	47
Oncoral		199	3	6
Skatteavdrag, netto		80	1	2
Summering		1 895	33	55
Antal aktier (mln)			55,4	34,6
Nyemissioner 2023-24, Mkr			750	

Analysguidens prognoser

SPARKLE-investeringens totala kostnader, som vi uppskattar till ca 250 miljoner SEK, ska ställas i förhållande den marknad på 500-600 miljoner USD som öppnas vid ett positivt utfall. Investeringen överstiger den kalkyl på ca 150 miljoner SEK, som bolaget gjorde i

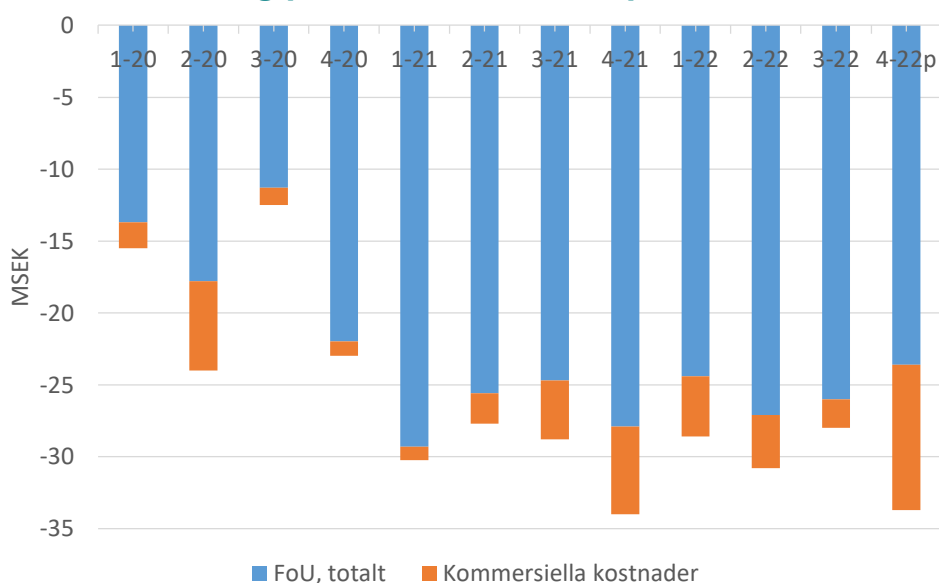
2019 års prospekt, men de förseningar som drabbat studien måste till stor del betraktas som oförutsebara.

Kassa ger utrymme för slutförande under 2023

Bland de risker som kan medföra att aktien inte når sitt motiverade värde under 2023 finns risken för att studien ännu en gång försenas. Vi anser att denna risk har minskat betydligt efter tisdagens beskedet. Bolagets kassa på 180 miljoner kronor vid utgången av tredje kvartalet bör räcka för hela 2023, vilket lämnar en viss buffert vid ytterligare förseningar.

I ett negativt scenario där SPARKLE-studien misslyckas med det primära effektmåttet finns risk att aktien faller under 2-3 kronor, motsvarande värdet på bolagets Oncoral-projekt som i dagsläget är lagt i malpåse.

Kostnadsutveckling per kvartal, 2020-2022p



Källa: Bolagets kvartalsrapporter

Antaganden i basscenario för Orviglance, US och EU

	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p
Antal MRI USA, Target Patient Pop.	82 400	84 872	87 418	90 041	92 742	104 382	107 513	110 739
Pris per dos		2 750	2 805	2 861	2 918	3 159	3 222	3 287
<i>Orviglance andel av USA-marknad</i>		0%	0%	0%	10%	50%	50%	40%
USA-försäljning, MUSD		0	0	0	27	165	173	146
USA-EBIT, MUSD		-2	-5	-40	-24	145	153	113
<i>EBIT-marginal, %</i>			#####	#####	-88%	88%	88%	0%
<i>Riskjustering</i>	1,00	0,70	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
Investeringar i kliniska studier, MSEK	89							
Marknadsinvesteringar i USA, MSEK	13	-20	-50	-400				
Nuvärde USA, MSEK 1 044 riskjusterat		-11,2	-17,4	-123,2	-64,9	245,3	228,7	150,4
per aktie (utspädd) 18								
Möjlighet positiv fas 3		70%						
Positivt regulatoriskt svar		70%						
Total riskjustering		49%						
WACC		12,8%						
Skattesats		20%						
SEK/USD		10,0						
	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p
Antal MRI EU, Target Patient Pop.	107 100	109 242	111 427	113 655	115 928	125 485	127 994	130 554
Pris per dos		1 500	1 500	1 500	1 500	1 500	1 500	1 500
<i>Orviglances andel av EU-marknad</i>		0%	0%	0%	5%	45%	45%	45%
Årlig EU-försäljning, MUSD			0	0	9	85	86	88
Ascelias royalty 15%								
Milstolpar, MUSD 55								
Totala EU-intäkter, MUSD		0	5	20	1	13	13	13
<i>Riskjustering</i>	1,00	0,70	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
Nuvärde, MSEK 287 riskjusterat		0	17	62	4	21	19	18
per aktie (utspädd) 5								
WACC		12,8%						
Skattesats		20%						
SEK/USD		10,0						
		2022p	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p
Total US/EU sales, MUSD		0	0	0	36	250	260	234

Analysguidens prognoser

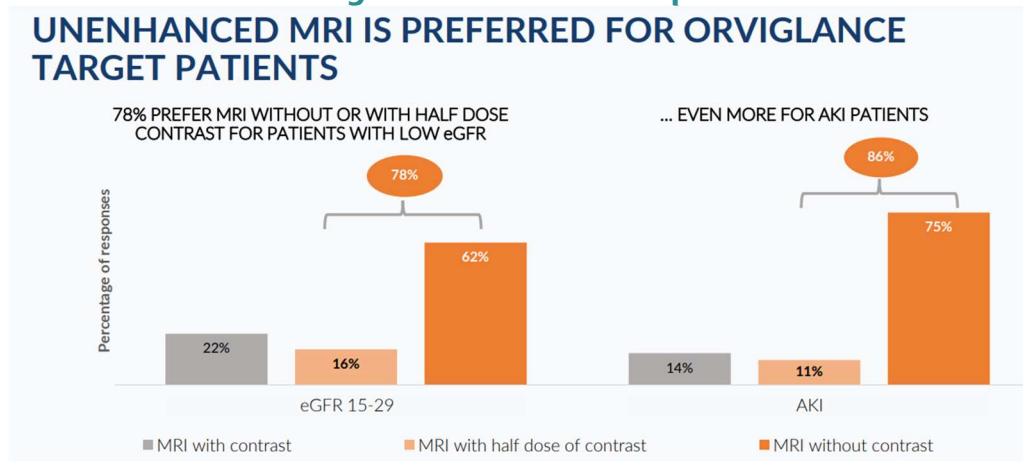
Appendix - Marknadsundersökning om Orviglance

Dagens marknad för kontrastmedel vid undersökning med magnetröntgenkamera (MRI) domineras helt av GBCA. Valet för den behandlande läkaren står mellan att ge patienten GBCA inför bildundersökning eller att avstå från kontrastmedel. Användningen av GBCA på patienter med njursvikt är kontroversiell och har historiskt i mycket sällsynta fall resulterat i en svår njurskada, så kallad nefrogen systemisk fibros. Sedan 2007 är alla GBCA, som är en stor grupp av sinsemellan olika preparat, försedda med generell 'Black Box Warning'. Det har dock inte hindrat vissa grupper av nefrologer och radiologer att med försiktighet använda medlet på patienter med njursvikt.

I en nyligen utförd marknadsundersökning på uppdrag av Ascelia pekade resultatet mot ett stort intresse för en produkt med Orviglances profil, alltså ett leverspecifikt kontrastmedel som inte är baserat på gadolinium. Åttiofyra procent av 254 tillfrågade läkare uppgav att de med sannolikt eller med säkerhet skulle använda Orviglance på patienter med nedsatt njurfunktion.

I en marknadsundersökning som Ascelia presenterade nyligen svarade 75 procent av 102 tillfrågade läkare att de föredrar att inte använda eller halvera dosen av kontrastmedel på patienter med akut njursvikt, en särskilt svårt form av njursvikt. När det gällde patienter med kronisk svår njursvikt av grad 4 och 5, som ofta behandlas med dialys, svarade 62 procent att de föredrar så kallad icke-förstärkt MRI på patienter med misstänkt leverskada, alltså bildundersökning utan kontrastmedel. En undersökning utan kontrastmedel ger inte lika tydlig bild av leverorganet och kan därför resultera i att metastaser inte upptäcks (se bild nedan).

Marknadsundersökning av läkarval vid MRI på lever



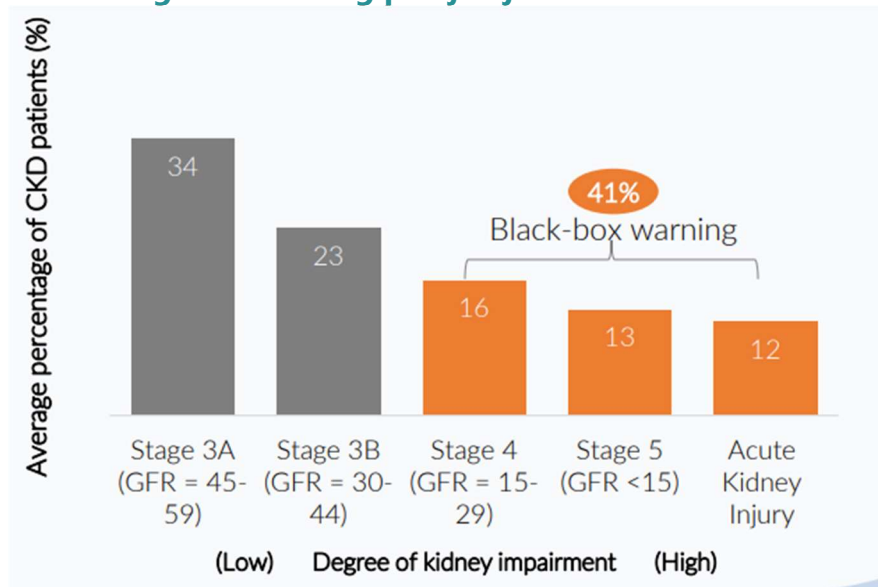
Källa: Ascelia, US HPC Market Research, March 2022

Marknadsundersökningen omfattade 16 intervjuer och en enkät bland 254 vårdgivare, bestående av 154 radiologer, 50 nefrologer och 50 onkologer. Undersökningen genomfördes av amerikanska Two Labs Pharma Services för Ascelia Pharmas räkning under period Q4 2021-Q1 2022. Tabellen ovan visar svaren uppdelade på två olika

target patient populations (TPP), kronisk njursvikt grad 4 (till vänster) och akut njursvikt (till höger).

Vi bedömer att dessa svar visar en tydlig kommersiella potential som Orviglance har på den amerikanska marknaden. Oviljan att använda GBCA verkar vara något starkare vid behandling av patienter med akut njursvikt, ett allvarligt tillstånd som kan uppkomma i samband med att njurens blodkärl skadas eller drabbas av en infektion. Samtidigt vill vi understryka att undersökningen är gjord på uppdrag av Ascelia Pharma och negativa slutsatser därför vore osannolika.

Fördelning MRI-sökning på njursjuka med leverskada



Källa: Ascelia, US HPC Market Research, March 2022

Antalet patienter som ingår i Orviglances målgrupp

Cancersjuka patienter med svår njursvikt ('000)				
Antal patienter i tusental	USA	Europa	Japan	Totalt
Svår njursvikt, grad 4/5 ('000)	37	46	30	113
Njursvikt grad 3, akut förlopp ('000)	55	69	45	169
Totalt ('000)	92	115	75	282
Årligt antal MRI-undersökningar ('000)	80	105	70	255
Prisintervall, USD/dos	2 750	1 500	2 000	
Total marknad, MUSD	220	158	140	518

Baserat på bolagets uppgifter i prospekt, Analysguidens prognoser för prisintervall

Översikt av marknad för kontrastmedel

Gadolinium-baserade kontrastmedel (GBCA, Gadolinium-Based Contrast Agents) ökar synligheten av sjuka vävnader, t ex en tumör, vid undersökning med magnetresonanskamera (MRI). Efter FDA-godkännande 1988 av det första gadoliniumbaserade kontrastmedlet har dessa medel använts vid bilddiagnos på 400-500 miljoner patienter över hela världen.

I USA används GBCA i 30% till 45% av de cirka 40 miljoner MRI-procedurer som utförs varje år.

Efterhand upptäcktes en sällsynt biverkning med GBCA, nefrogen systemisk fibros (NSF), hos patienter med svår njursvikt. Sedan FDA satte en Black Box Warning på GBCA 2006 har radiologer varit försiktiga med att använda GBCA vid MRI-undersökningar på patienter med akut njurskada eller kronisk njursjukdom. För närvarande pågår en diskussion i akademisk litteratur om hur stor denna risk är men den generella meningen förefaller vara att nyttan med vissa GBCA överväger riskerna hos patienter med svår njursvikt. Dessa GBCA är dock inte lever-specifika som Orvigance.

Enligt American College of Radiology (ACR) har omdömesgill användning av GBCA bland patienter med nedsatt njurfunktion och en minskning av användning av de GBCAs som är mest förknippade med NSF på senare år lett till en tydlig minskning av antalet NSF. I en artikel om NSF publicerad förra året i Journal of American Medical) anges förekomsten av NSF till under 0,07 procent hos patienter med kronisk njursvikt grad 4 och 5 när så kallade GBCA Group II-preparat används (bland andra Multihance och Gadovist). Enligt artikeln är risken större för patienter att inte ta GBCA Group II eftersom det kan leda till att leverskador eller tumörväxt inte upptäcks.

American College of Radiology 2018 classification of gadolinium-based contrast agents into groups I, II, and III

Group	Classification
Group I	Gadodiamide, gadopentetate dimeglumine
Group II	Gadobenate dimeglumine, gadobutrol, gadoterate acid, gadoteridol
Group III	Gadoxetate

Det mest använda leverspecifika GBCA är Eovist/Primovist (gadoxetate disodium), som dock ingår i Class III, alltså inte den grupp som anses minst riskabel för patienter med svår njursvikt.

Denna utveckling har lett till att ACR och European Society of Urogenital Radiology nyligen antagit mindre stränga riktlinjer för hur GBCA ska användas på patienter med kronisk njursvikt. Bland annat behöver radiologen vid användning av GBCA Class II inte ha njursjuka patienters samtycke till behandlingen. De stora flertal GBCA Class II är dock inte leverspecifika, vilket talar för att Orvigance får en roll att spela i denna speciella patientgrupp.

Trots dessa uppmjukade riktlinjer för GBCA-användningen på patienter med njursvikt ser vi fortsatta förmaningar till försiktighet i

den kliniska litteraturen, inte minst bland njurläkare. Ytterligare en faktor som bidrar till osäkerheten kring GBCA är upptäckten att gadolinium inte helt utsöndras ur kroppen efter att kontrastvätskan sprutas in. Små mängder av gadolinium avlagras i hjärnan efter längre behandlingar och de medicinska konsekvenserna av detta är än så länge okända.

Ny verkningsmekanism talar för Orviglance

I detta föränderliga landskap ska Ascelia Pharma, vid ett godkännande för Orviglance, positionera sin nya produkt. Orviglance är baserat på metallen och grundämnet mangan, som är ett naturligt spårämne i kroppen. Orviglance innehåller också L-alanin och vitamin D3 för att öka upptaget av mangan från tunntarmen till leverns portåder, där manganet tas upp av normala leverceller, hepatocyter. Det höga manganupptaget får hepatocyterna att bli ljusa på magnetkamerabilderna medan levermetastaser inte tar upp mangan och följaktligen blir mörka på MR-bilderna.

Orviglance skulle bli ett av de första kontrastmedlet vid MRI som inte är baserat på gadolinium. Det första mangan-baserade kontrastmedlet, Teslascan, drogs tillbaka av kommersiella skäl 2003 i USA och 2013 i EU. Försök pågår även med att ge mangan till patienter som genomgår tomografiröntgen av hjärtat.

Orviglance baserat på ett äldre mangan-preparat

Ursprunget till Orviglance (tidigare Mangoral) står att finna i ett projekt som bedrevs i början av 2000-talet av CMC Contrast, ett bolag baserat i Lund. Substansen kallades då CMC-001 och testades i en klinisk studie publicerad 2012 på cancersjuka med levermetastaser. CMC-001 jämfördes då med gadobenat dimeglumine (Multihance, Bracco). Studien visade på jämförbara effekter i visualisering av metastaserna, men C-001 gav upphov till fler gastro-intestinala biverkningar av mild till måttlig karaktär.

Genom en fusion mellan danska Oncoral och svenska CMC Contrast bildades Ascelia Pharma 2017.

Två olika patientpopulationer

Ascelia anger två Target Patient Populations för sin produkt, dels patienter med den svåraste formen för njursvikt, grad 4–5, dels patienter med akut njursvikt grad 3, som ofta är förknippad med snabb försämring av njurfunktionen. Baserat på Ascelias data uppskattar vi att det varje år i USA utförs ca 80 000 MRI-skanningar av patienter i de två ovanstående grupperna, vilket utgör kärnmarknaden för Orviglance. I Europa skattar vi siffran till strax över 100 000. Ascelia anger sin den kommersiella storleken på kärnmarknad till 500–600 miljoner USD efter inklusion av USA, Europa och Japan.

Bolaget etablerade i mars 2021 ett eget kontor för den amerikanska marknaden i Woodbridge, New Jersey, men har ännu inte startat bemanning. Bolaget har redan inlett aktiviteter för att nå ut till radiologer, nefrologer och betalande parter med information om Orviglance, men så länge ett godkännande inte finns är möjligheterna att tala om Orviglance begränsade. Med ett godkännande under 2024

tror vi att Ascelia får chansen att marknadsföra Orviglance som ett säkrare alternativ till andra leverspecifika kontrastmedel, även om vi inte är övertygade om att godkännandet tillåter 'superiority claim'.

I december 2021 presenterades vid den årliga RSNA-kongressen resultat från en retrospektiv studie där Orviglance jämfördes med ett gadoliniumbaserat kontrastmedel (Multihance). Resultaten visade att ett högre antal leverskador upptäcktes av alla tre oberoende avläsarna när Orviglance administrerades jämfört med gadolinium. Alla tre avläsarna kunde också storleksmässigt se mindre lesioner med Orviglance jämfört med gadolinium. Beträffande lesionsavgränsning och lesionskontrast till lever rapporterade två av tre läsare högre poäng för Orviglance jämfört med gadolinium.

Översikt av Oncoral-projektet

Ascelia meddelade förra året att bolaget i sitt andra kliniska projekt, cancermedlet Oncoral, ingår ett kliniskt samarbete med det japanska onkologibolaget Taiho Pharmaceutical, en del av den japanska koncernen Otsuka Group. Oncoral är en oral kapsel-formulering av det äldre cancerläkemedlet irinotecan, som i dagsläget ges intravenöst.

Genom samarbetet med Taiho får Ascelia rätt att kombinera Oncoral med Taihos cancerpreparat Lonsurf. Preparaten ska testas i kombination på patienter med framskriden metastaserad magsäckscancer, en mer ovanlig cancerform med hög dödlighet.

Ascelia avsåg tidigare att inleda en klinisk fas 2-studie på Oncoral vid halvårsskiftet, men beslutade tidigare i år att skjuta upp studiestarten på obestämd framtid för att prioritera sina resurser på Orviglance. Taiho förväntas bidra till studien genom att skänka Lonsurf-produkten och bistå med expertis på området.

Oncoral positioneras för kombination

Olika former av kombinationsbehandlingar utgör stommen i behandling av andra och tredje linjens behandling av metastaserad magsäckscancer (gastric adenocarcinoma). I detta stadium är canceren i regel inte möjlig att operera. Ofta väljer läkaren själv vilka 2-3 kemoterapier som ska kombineras. Vanliga substanser är 5-FU, en grundpelare i all behandling av magsäckscancer. Andra substanser är platinumbaserad kemoterapi, docetaxel, intravenöst irinotecan men också Lonsurf, som har tagit marknadsandelar sedan lanseringen 2015.

Ascelias val att kombinera Oncoral med Lonsurf är en positionering av produkten för ett senare skede i sjukdomens förlopp. Dessutom får Ascelia en erfaren partner att diskutera frågeställningar med under den kliniska utvecklingen, ett viktigt bidrag för ett mindre bolag utan tidigare erfarenhet av en klinisk utveckling av cancerläkemedel.

Ascelia uppskattar värdet av marknaden för läkemedel mot magcancer till tre miljarder USD. I vårt scenario har vi satt en toppförsäljning på 700 miljoner USD för Oncoral, en relativt hög siffra, som tar i beaktande att irinotecan har en utbredd användning på flera indikationer utöver magcancer. Vi har satt en sannolikhet på 18 procent för att detta scenario ska inträffa, det vill säga att produkten ska gå att licensiera ut efter fas 2 och sedan framgångsrikt lanseras runt 2027.

Fas 2-studien förväntas pågå till 2024. Den första delen är en dosstudie för att nå maximalt tolererad dos (MDT). Sedan följer en randomisering av två grupper om vardera ca 50 patienter, en med Oncoral och Lonsurf samt en annan med placebo och Lonsurf. Primärt effektmått är progressionsfri överlevnad (PFS, progression-free survival).

Lonsurf säljer årligen för ca 400 MUSD

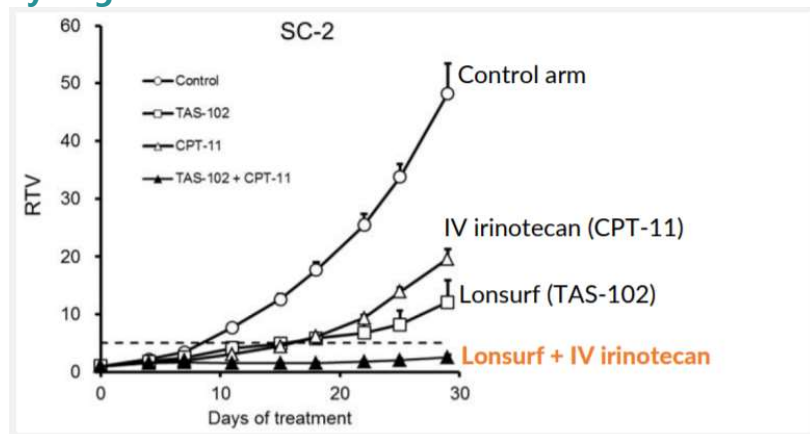
Lonsurf (TAS-102) är en tablett-formulering bestående av anticancer-substansen trifluridin och tipiracil, en hämmare av tymidinfosforylas som bryter ned trifluridin. Tipiracil förhindrar

alltså en snabb nedbrytning av trifluridin och säkerställer att tillräcklig mängd når patientens tumör.

Lonsurf lanserades 2015 av Taiho Pharmaceuticals och säljer för drygt 400 MUSD med en årlig tillväxt på 8-10 procent. Största enskilda marknad är USA. Produkten är godkänd för att behandla patienter med metastaserad tjocktarmscancer och magsäckscancer, som inte längre svarar på första och andra linjens behandlingar, även så kallade 5-FU resistent tumörformer.

Hos patienter med långt framskriden tjocktarmscancer och magsäckscancer har Lonsurf visat sig förlänga livet med cirka två månader jämfört med patienter som fick best supportive care när alla andra behandlingsvägar var uttömda. Lonsurf testas för närvarande i flera olika kombinationer, både med antikroppspreparat och med cellgifter.

Synergistisk effekt av Lonsurf och irinotecan



Nukatsuka et al, Anticancer Research 35: 1437-1446 (2015)

Två potenta verkningsmekanismer

Grafen ovan visar tillväxten för tumörvolymen i en djurmodell när tumören utsätts för olika kombinationer av irinotecan och Lonsurf. När Lonsurf och intravenöst irinotecan ges samtidigt ses en kraftig begränsning i tillväxt. Trifluridin, den aktiva beståndsdel i Lonsurf, är en så kallad nukleosid-analog, som införlivas i DNA-spiralen genom fosforylering och på så sätt hämmar tillväxt i cancercellen. Irinotecans aktiva beståndsdel, metaboliten SN-38, bildas av enzymer i levern. Irinotecan är därför en så kallad prodrug, ett förstadium till den aktiva beståndsdel. SN-38 verkar genom att hämma ett enzym, topoisomeras I, som är nödvändigt för att cellens DNA ska kunna dela sig. Dessa båda anti-neoplastiska verkningsmekanismer (kemoterapi) kan innebära en potent synergistisk kombination för patienter som inte svarar på första eller andra linjens behandling av magsäckscancer.

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

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg