

NAP-projekt avancerar

Två NAP-projekt på väg mot avläsning

Active Biotechs partner NeoTX driver två kliniska projekt med naptumomab estafenatox (NAP), ett tumör-riktat superantigen. Det längst hunna projektet kombinerar NAP med cellgiftet docetaxel i en fas 2a-studie vid amerikanska kliniker. VD Asher Nathan uppgav i en nyligen publicerad artikel att han hoppas kunna starta en registreringsgrundande studie för projektet under 2023-24. NeoTX söker samtidigt nytt kapital för att fortsätta finansieringen av sina NAP-projekt och visar enligt vår mening tydligt allvar med satsningen på ett tumörriktat superantigen.

Bolagets andra NAP-projektet ligger i fas 1 och en utläsning kan komma redan i början av nästa år. Projektet är experimentellt men har rekryterat alla 60 patienter i den pågående studien, som nu är stängd för nya patienter. Active Biotech sålde sin NAP-teknologi till NeoTX under 2016 och har rätt till ca 70 miljoner USD i milstolpar samt tvåsiffrig royalty om NeoTX lyckas med sin satsning.

Bolagets helägda projekt håller tidplan

Active Bolagets studie av det helägda projektet laquinimod ögondroppar befinner sig i slutfasen av en fas 1-studie på friska frivilliga som startade tidigare i år. Studien har utökats med fler deltagare och med en längre uppföljningstid jämfört med tidigare planer. Den ambitiösa målsättningen är att starta en fas 2-studie på patienter med ögonsjukdomen icke-infektiös uveit redan under 2023.

I rapporten för tredje kvartalet upprepar också ledningen för Active Biotech att fas 1b/2a-studien med tasquinimod, bolagets andra helägda projekt, är redo att presentera mer data antingen i slutet av året eller i början av 2023. Den avslutande B-delen i studien pågår och ska totalt rekrytera 24 patienter med framskriden obotligt multipelt myelom.

Finansiering skapar nytt utrymme

Active Biotechs kassa fylldes på med nödvändiga 45 miljoner kronor under tredje kvartalet, något mindre än den ursprungliga planen på 55 miljoner kronor. Pengarna tar bolaget till slutet av nästa år och garanterar att pågående studier kan avslutas.

Active Biotech står in för flera viktiga avläsningar under den kommande halvårsperioden. I vårt försiktiga huvudscenario uppskattar vi ett riskvägt värde på bolaget till 2,2 kronor per aktie, en mindre sänkning från 2,4 kronor i förra rapporten. Vi tror att en fas 2-studie av laquinimod på patienter med ögonsjukdom skulle kunna erbjuda en mycket värdeskapande händelse.

Active Biotech

Rapportkommentar

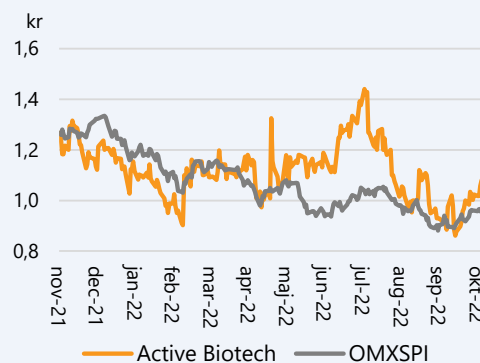
Datum 9 november 2022
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Michael Shalmi
VD Helén Tuveesson
Noteringsår 1997
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACTI
Aktiekurs 1,0 kr
Antal aktier, milj. 265
Börsvärde, mkr 264
Kassa 22p, mkr 40

Webbplats www.activebiotech.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	6,7	0,0	0,0	6,2
Operativa kostnader	-39	-49	-58	-80
Nettoresultat	-32	-49	-58	-74
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,3 kr	-0,3 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	26	53	40	166
Nyemission	0	76	47	200

Källa: Bolaget, Analysguiden

Investeringstes

Ny strategi under verkställande

Inom läkemedelsindustrin har *drug repurposing*, återanvändning av äldre läkemedel, utvecklats till en strategi för att utsträcka livslängden på lovande läkemedelsprojekt som antingen misslyckats i tidigare försök eller förlorat patentskydd. Active Biotech har en längre historik av utveckling av två potenta anti-inflammatoriska och immunomodulerande preparat, laquinimod och tasquinimod, som hann nå fram till fas 3-studier innan de av olika skäl stoppades.

Under 2020 identifierade ledningen nya sjukdomar där de båda molekylerna har förutsättningar att nå effekt och tillgodose medicinska behov. Omfattande data på de båda substansernas säkerhet från tidigare studier på 5 000 respektive 1 500 patienter gör det möjligt att tala om de nya projekten som mindre riskfyllda jämfört med helt nya substanser, så kallade New Chemical Entities.

Tidiga projekt på väg mot randomiserade studier

Tasquinimod befinner sig sedan 2020 i en första klinisk studie på patienter med multipelt myelom, en benmärgscancer med flera redan godkända läkemedel. Två av tio patienter i studiens första del visade stabil sjukdom och nästa del av studien inriktar sig nu på en kombination av tasquinimod med andra godkända cancerpreparat. Vi tror att projektet kan vara färdig för utlicensiering under 2023-24.

Laquinimod utvecklas som ett anti-inflammatoriskt läkemedel mot ögonsjukdomen icke-infektiös uveit, en vanlig orsak till blindhet. Vi ser god utvecklingspotential i detta projekt, som i bästa fall kan konkurrera med kortikosteroider om första linjens behandling. Projektet kan vara färdigt att testas på ögonsjuka patienter i en randomiserad fas 2-studie 2023-24. I vårt basscenario antar vi en potentiell toppförsäljning på 650 miljoner dollar.

Utöver ovanstående helägda projekt har Active Biotech också andel i ett annat cancerprojekt, naptumomab (NAP) estafenatox, som drivs av forskningsbolaget NeoTX. Ett av dessa projekt kan inleda en registreringsgrundande fas 3-studien under 2024.

Utlicensiering 2024–2025 ett viktigt mål

Ledningen har nyligen fyllt på kassan i bolaget med 45 miljoner kronor men för att accelerera de helägda projekten behöver bolaget ytterligare kapital under 2023. Planering för start av en proof-of-concept-studier för laquinimod under 2023 pågår. Kapitalbehovet för 2023-24 är fortsatt stort, ca 200 miljoner kronor, vilket tydligt återspeglas i dagens låga värdering.

En möjlig kritik mot bolaget är att kostymen inte räcker för att styra 2-3 fas 2-projekt. I dagsläget tycker vi dock att bolagets olika ben ska ses som en styrka. Vårt huvudscenario tar sikte mot utlicensiering av projekten under 2024–25, ett scenario som motiverar ett riskvägt värde på 2,2 kronor per aktie, en sänkning med 20 öre sedan den förra rapporten. I ett mer positivt scenario, där tasquinimod säljs under 2023 och sannolikheten för positiv fas 2-studie med laquinimod dras upp, ökar det motiverade värdet till 4,0 kronor per aktie.

NAP-data möjlig inom kort

En milstolpe som kan ligga nära i tiden för Active Biotech är en utläsning av fas 1b-studien med naptumomab i kombination med den immunostimulerande antikroppen durvalumab (anti-PD-L1) på patienter med en rad olika solida tumörer, som inte svarar på standardbehandling. Enligt en uppdatering den 29 september i databasen clinicaltrials.gov har studien slutat att rekrytera nya patienter vilket tyder på att studien närmare sig ett avslut. Med tanke på att det primära effektmåttet i studien är antalet biverkningar 90 dagar efter sista behandling kan en slutsats finnas till hands någon gång under början av nästa år.

Den förhoppning som Active Biotech kommunicerar i projektet, att en uppdatering ska finnas klar "förhoppningsvis" före årsskiftet, förefaller optimistisk men inte omöjlig. Studien var länge dimensionerad för att 50 patienter skulle delta men i en uppdatering i september utökades studien till 60 patienter. I databasen anges februari nästa år som trolig tidpunkt för att kommunicera det primära effektmåttet, men det är notoriskt svårt att förutse när denna typ av cancer-studier kan rapportera resultat för ett primärt effektmått.

Utökning kan också medföra försening

Den utökade storleken på studien till sextio patienter skulle kunna vara ett positivt tecken på att klinikerna ser en effekt som är värd att studera, men detta förblir spekulation. Samtidigt kan adderande av ytterligare 10 patienter i ett sent skede medföra ytterligare förseningar, även om det är svårt att veta när dessa patienter exakt inkluderades. Studien bedrivs vid tre cancercenter i Israel i samarbete med AstraZeneca som tillverkar och säljer durvalumab (Imfinzi).

Studien inleddes under hösten 2019 och liksom många andra tidiga cancerstudier har den dragit ut på tiden i pågående COVID-pandemi. Prövningsledarna har ändrat studiens kriterier flera gånger och en viktig detalj som förändrats är att förmedicinering av patienterna med antikroppen obinutuzumab lades till i behandlingsplanen efter att inte ha funnits med från början. Obinutuzumab lades till för att minska risken för att NAP-proteinet skulle ge upphov till antikroppar som riktade sig mot NAP, så kallade anti-drug-antibodies (ADA) efter att de första testerna visat sådana reaktioner. En sådan reaktion minskar effekten av läkemedlet och kan förvärra patientens sjukdom.

Obinutuzumab (Gazyva, Roche) verkar genom att blockera signalerna från ett protein kallat CD-20, som uttrycks på de antikroppsproducerande B-cellernas yta. Genom att blockera detta protein minskas B-cellens kapacitet att producera antikroppar, bland annat av ADA-typ. I ett senare skede av studien ändrades mängden av obinutuzumab genom att prövningsledarna tilläts göra en dosering av obinutuzumab i stället för två som föreskrevs från början. Denna typ av experimenterande är inte ovanligt i fas 1-studier, så kallade first-in-human studier.

NeoTX söker nytt kapital

NeoTX med huvudkontor i Rehovot, Israel, är inte ett noterat bolag och information om bolaget är knapphändig. I en artikel i Jerusalem Post, daterad 6 november, uppger bolagets VD Asher Nathan att

bolaget genomför en ny runda av kapitalanskaffning. Hittills har NeoTX tagit in ca 60 miljoner USD .

Vi uppfattar att NeoTX satsar målmedvetet på att bygga upp sin expertis inom så kallade tumör-riktad superantigen (tumor-targeting superantigen, TTS). Bolaget tog över rättigheterna till NAP från Active Biotech under 2016 och ett ytterligare steg i riktning mot att flytta fram projektet togs i maj då bolaget köpte ett israeliskt bolag, InterTX, som är specialiserat på datorutveckling av läkemedel i tidigt skede, Computer-Assisted Drug Discovery. Grundaren av InterX, nobelpristagaren Roger Kornberg, är också aktiv som styrelseordförande och CSO i NeoTX. Bland InterX tidiga projekt finns en antikropp mot PD-L1 av liknande typ som AstraZenecas antikropp durvalumab och Mercks Keytruda. NeoTX har sammanlagt tre nobelprisvinnare som arbetar på olika positioner i bolaget och ger ett starkt kunskapsintensivt intryck.

Klinisk projekt hos NeoTX

Projects	Partner	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2
NTX-352	NAP + durvalumab Ph1b, solid tumors AstraZeneca	[Progress bar]		
	NAP + docetaxel Ph2, NSCLC	[Progress bar]		
NTX-353	NAP + NeoPep GT Pre-clinical, RCC CUREBIO	[Progress bar]		
	TTS for GBM Pre-clinical, GBM Dana-Farber Cancer Institute	[Progress bar]		
NTX-354	TTS + CAR-T therapy Pre-clinical, cancer	[Progress bar]		

Källa Bolagets hemsida

Lansering av NAP möjlig 2026-27

Bolagets mest framskridna projekt är NAP kombinerat med cellgiftet docetaxel, som ligger i en fas 2a-studie på 35 patienter. Enligt artikeln hoppas VD att denna studie ska vara klar till sommaren 2023. Om de positiva signaler som bolaget har sett i tidigare studier går att upprepa i fas 2 räknar bolagets VD med att starta en tvåårig fas 3-studie och i bästa fall ha ett godkänt läkemedel baserat på NAP under 2026-27.

I våra tidigare antaganden räknade vi med ett godkännande till 2025. Vi ändrar nu detta antagande till en lansering 2027. Avtalet med NeoTX från 2016 ger Active Biotech rätt till milstolpar om 71 miljoner USD, varav endast 1 MUSD har betalats ut. Vi räknar endast med mindre milstolpar fram till dess att fas 3-resultatet kan redovisas 2026. I vår nuvärdesberäkning har vi antagit att Active Biotech får en royaltysats på 11 procent av nettoförsäljningen, en relativt god nivå som ska reflektera den ”baktunga” konstruktion som avtalet med NeoTX har.

Mindre förändring av fas 2-studie

NeoTX-studien av NAP i kombination med docetaxel ska inkludera 35 patienter med framskriden icke-småcellig lungcancer som inte längre svarar på checkpoint-hämmande (anti-PD1) antikroppar eller cellgifter. Denna studie baserar sig på observationer i en tidigare fas 1-studie där bland annat en patient hade fullständigt tillfrisknade från en lång framskriden lungcancer. I fas 2a- studien förbehandlas

patienterna med obinutuzumab vid två tillfällen, på den trettonde och tolfte dagen före första NAP-injektion.

NeoTX uppgav i juli i år att studien hade visat ett positivt resultat i den första delen. Kriteriet i denna del av studien var att minst två av tio patienter skulle visa en objektiv tumörrespons, vilket alltså tyder på att preparatet visade effekt.

Studien ändrade nyligen kriterierna för hur tumörresponsen ska avläsas. Bedömningskriteriet ändrades till iRECIST från det traditionella RECIST 1.1. iRECIST har blivit vanligare som kriterium vid bedömning av immuno-onkologiska preparat och medger bland annat en mindre sträng syn på att den första tumöravbildningen måste visa att behandlingen haft effekt på sjukdomen. Om progression inte kan bekräftas vid nästa avbildning förnekar iRECIST att patienten fått progressionen.

Avläsning i fas 2 nästa år

I artikeln i Jerusalem Post uppger VD att han hoppas kunna ge ett första resultat från fas 2-studien i sommar nästa år. Databasen clinicaltrials.gov anger oktober nästa år som första tidpunkt för avläsning av det primära effektmåttet och Active Biotech skriver i sin rapport att en första avläsning kan ske i slutet av nästa å. Studien startade rekrytering under hösten 2021 men hade en långsam start under COVID-pandemin, ett mönster som går igenom i de flesta tidigare onkologi-studier. Enligt databasen clinicaltrials.org utgörs det primära effektmåttet av patientens objektiva tumörsvår enligt iRECIST under en 24-månadersperiod från behandlingens start. Vi spekulerar i att bolaget hoppas kunna visa att patienter som stått på behandlingen visat tumörrespons under en utsträckt period.

En osäkerhet är om denna utsträckta 24-månadersperiod tillåter att ett första resultat kan presenteras under andra halvan av nästa år. Det skulle enligt våra beräkningar betyda att studien hade rekryterat alla 35 patienter redan under 2021, vilket vi inte tror var fallet. Här ska inflikas att de beskrivningar av studien som görs på clinicaltrials.gov är grova och att det kan finnas kriterier som tillåter att studien rapporterar ett första utfall utan att alla patienter är behandlade.

Tidplan för helägda projekt ligger fast

I Active Biotechs delårsrapport för årets första nio månader framgår att bolagets helägda projekt, laquinimod och tasquinimod, behåller tidplanen för kommande avläsningar. Tasquinimod-projektet befinner sig sedan augusti 2020 i en fas 1/2a-studie på svårt sjuka patienter med blodcancerformen multipelt myelom. En utvärdering av säkerhet och tumöreffekt kan förväntas från den pågående doseskaleringen i kombinationsdelen (B-delen) antingen under slutet av året eller i början av 2023. För att detta tidsschema ska hålla måste B-delens 24 patienter rekryteras något snabbare än de tio patienterna i A-delen, som pågick under 14 månader innan säkerhets- och effektdata presenterades.

Den långsamma rekryteringen till A-delen kan förklaras både av pandemins effekt på sjukvården och på att etiska skäl kan ha gjort det svårare att rekrytera patienter till monoterapi. Förhoppningen är ju att tasquinimods verkningsmekanism ska komplettera och förstärka

effekten av de andra preparaten i kombinationen. Tasquinimods verkningsmekanism beskrivs som dubbel, dels som förstärkande av immunceller i benmärgen, dels som hämmande av tillväxten för blodkärl kring tumören.

Två patienter visade tecken på stabil sjukdom

Ingen av patienterna i A-delen visade objektiv tumörrespons (ORR) efter behandling med tasquinimod. Två patienter svarade med längre än förväntad stabil sjukdom, alltså att tumörvolymen inte växte under behandlingen. Detta utfall kan vid ett första påseende te sig svagt, men ska ses mot bakgrund av att A-delen innehöll mycket svårt sjuka och behandlingsresistenta (refraktära) patienter med en median av åtta tidigare behandlingslinjer, med andra ord en tungt medicinerad grupp.

I A-delen fastställdes 1 mg/dag som tolererad dos efter en första vecka av förmedicinering på 0,5 mg/dag. Förmedicinering är en säkerhetsåtgärd för att minska risken för biverkningar, ett tillvägagångssätt som påminner om rutinen i tidigare studier med tasquinimod. Tasquinimod-studien genomförs i samarbete med Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania.

Nytt område inom blodcancer

Active Biotechs andra projekt för tasquinimod undersöker möjligheten att behandla patienter med en ovanlig typ av benmärgscancer, myelofibros (MF). Bolaget förvärvade i februari i år rättigheterna till behandling från Oncode Institute i Utrecht, som ska ersättas av Active Biotech med milstolpar och royalty om ett marknadsgodkännande för tasquinimod inom MF uppnås längre fram. I bolagets rapport för tredje kvartalet upprepas att en första studie på patienter med myelofibros, finansierad av Oncode Institute, kan starta under 2023.

Studie på laquinimod utökas

Fas 1-studien på laquinimod ögondroppar utökades nyligen med ytterligare en dosgrupp i den avslutande B-delen. Studien på friska frivilliga inleddes förra året i december vid universitetssjukhuset i Wien och skulle från början inkludera totalt 42 deltagare, en siffra som har höjts till 56. Planen är att utveckla laquinimod ögondropparna till en behandling av en särskild form av icke-infektiös uveit, ett inflammatoriskt tillstånd i ögats druvhinna. Studien har också en placebogrupp och är blindad för att varken läkare eller försökspersoner ska veta om aktiv substans ges eller inte.

Bolaget slutförde tidigare i år den första delen av studien med stigande engångsdos på 28 patienter (single-ascending dose, SAD) utan att några allvarliga biverkningar registrerades. Upp till fyra olika dosnivåer testades i A-delen och sedan dess har studien gått vidare till den avslutande B-delen med upprepad dosering en gång om dagen (multiple-ascending doses, MAD). Den primära målsättningen i B-delen är att registrera biverkningar och farmakokinetik efter avslutad laquinimod-exponering. Enligt den nya planen lades ytterligare 14 friska frivilliga till för att dokumentera biverkningar och

farmakokinetik på en högre nivå av upprepade dosering. Nytt är också att dokumentation utsträcktes från 14 dagars exponering till 21 dagars exponering för den aktiva substansen.

Bolaget upprepar i rapporten att en avläsning av säkerhet och farmakokinetiska effekter kan förväntas i början av 2023. Samtidigt pågår förberedelser för en fas 2-studie som kan påbörjas senare nästa år så snart finansiering finns på plats.

Plan för fas 2 kvarstår

Målsättningen att inleda en fas 2-studie på patienter med bakre uveit under 2023 kvarstår men fordrar att bolaget tar in nytt kapital. En randomiserad fas 2-studie med laquinimod ögondroppar på 80-100 patienter uppskattar vi skulle kosta 100-150 miljoner kronor. En nyemission under andra delen av 2023 skulle indikera att en fas 2-studie kan starta i början av 2024. Dagens godkända läkemedel mot uveit domineras av första linjens behandling med kortikosteroider, antingen oralt eller injicerat. Även andra linjens behandling av patienter vars uveit inte botas av kortikosteroider domineras av äldre preparat, vilket gör att ett medicinska behov tydligt syns. Samtidigt utvecklas ett par nya preparat i kliniska studier, varav några är omformuleringar av äldre läkemedel (se tabell sidan 17)

Framtida nyhetsflöde för Active Biotechs projekt

Tasquinimod

- Ph Ib/Ila MM combination with IRd: Readout safety and start expansion, H2 2022/H1 2023
- Ph II Myelofibrosis: Start of PoC study, H1 2023

Laquinimod

- Ph I with eye drop: Readout safety H1 2023
- Ph II in uveitis patients: Start of study, 2023

Naptumomab

- Ph Ib/II combination with durvalumab; Read-out safety and start Phase II, 2022
- Ph Ila combination with docetaxel lung cancer: Read-out efficacy, 2023

Källa: Active Biotech

Stärker patent för laquinimod

Active Biotech meddelade i oktober att ett nytt användarpatent för behandling med laquinimod av synhotande ögonsjukdomar har godkänts av det amerikanska patentverket. De sjukdomar som räknas upp i patentet är åldersrelaterad makuladegeneration (våt AMD), neovaskularisering av hornhinnan, koroidal neovaskularisering, proliferativ diabetisk retinopati, prematuritetsretinopati och ischemisk retinopati. Patentet gäller alltså i först hand okontrollerad tillväxt av blodkärl i ögat medan den mer inflammatoriskt präglade sjukdomen uveit, som bolaget avser att gå vidare med i fas 2, i sin huvudsak är täckt av ett tidigare patent. Laquinimods substanspatent har gått ut.

I det senaste patentet skriver forskarna att många ögonsjukdomar och störningar saknar tidiga symtom. Dessa kan vara smärtfria, och patienten kan inte märka någon förändring i synen förrän sjukdomen har blivit ganska avancerad. Därför menar forskarna att förebyggande behandling och/eller fördröjning av utvecklingen av sådana sjukdomar eller störningar är av största vikt.

Finansiell diskussion

Active Biotechs kassa vid utgången av september var 55 miljoner kronor, en ökning med 33 miljoner kronor. Ökningen berodde på det tillskott på 45 miljoner kronor som bolaget fick från nyemissionen av 47 miljoner nya aktier under Q3. Den föreslagna nyemission om 55 miljoner kronor tecknades alltså till 85 procent, varav 46 procentenheter var garanterade av de båda huvudägarna Mats Arnhög och Peter Thelin. Bolaget uppger att kassan på 55 miljoner kronor ska räcka till sista kvartalet nästa år, men i den uppskattningen inräknas inte en möjlig start med en fas 2-studie med laquinimod.

De nyemitterade aktierna tecknades till 1,0 SEK/aktie, vilket vid tidpunkten för beslutet om nyemission motsvarande ca 30 procents rabatt mot aktiekursen. Aktiekursen har sedan dess backat till strax över teckningskurs efter att under perioden handlats under teckningskurs.

Med tanke på det kommande nyhetsflödet från bolagets tre aktiva projekt kvarstår bedömningen att Active Biotech är ett mycket försiktigt värderat biotech-bolag. Erfarenheten från liknande bolag som har framför sig att emittera nya aktier är att dessa bolag pressas på Stockholmsbörsen. Vår bedömning är att laquinimod-projektet har bäst potential att ändra på den försiktiga synen på Active Biotech, men att denna omvärdering sannolikt inte på allvar kommer förrän i fas 2.

Fas 2-studie kan avsevärt öka värdet på laquinimod

För att kunna öka värdet i ögondroppsformuleringen av laquinimod är vårt huvudscenario att bolaget under nästa år vänder sig till aktieägarna att finansiera en randomiserad, placebo-kontrollerad fas 2-studie på patienter med icke-infektiös uveit, en sjukdom med ett tydligt medicinskt behov. Bolagets styrka ligger i att det finns omfattande säkerhetsdokumentation för både laquinimod och tasquinimod sedan tidigare omfattande kliniska program. Vi tror att en fas 2b-studie skulle kunna begränsas till ca 80-100 patienter, vilket uppskattningsvis skulle kosta 100-150 miljoner kronor om den till största delen drivs utanför USA.

Vi förväntar oss inte att kommande fas 1-data ska innehålla resultat från biomarkörer eller farmakodynamiska data eftersom studien utförs på friska frivilliga. Detta kan sätta en gräns för uppsidan i kursreaktionen på nyheten. Vad gäller tasquinimod kvarstår vårt omdöme att marknaden för tredjehandsbehandling av patienter med multipelt myelom är konkurrensutsatt och att sannolikheten för en uppvärdering av projektet på kort sikt är begränsad. Möjligheten kvarstår att bolaget säljer projektet under 2023 men att en sådan affär sannolikt inte inbringar höga milstolpar förrän efter en randomiserad fas 2-studie eller vid inledning av en fas 3-studie. Vi uppskattar chansen för ett licensavtal med tasquinimod under 2023-24 till 24 procent.

Scenario för motiverat värde på 2,2 kronor/aktie

Med dessa premisser talar mycket för att bolaget söker nytt kapital under 2023 för att satsa på en fas 2-studie med laquinimod. Vi antar

att bolaget emitterar 200 miljoner nya aktier på 1,0 krona, tjugo öre lägre än i förra rapporten. Vi väljer en konservativ emissionskurs som basscenario även om det nyhetsflöde som väntar i alla tre huvudprojektet kan bidra till att förbättra teckningskursen. En emission på 200 miljoner kronor i ett bolag med ett börsvärde på strax under 300 miljoner kronor är en utmaning, vilket förklarar vårt antaganden. Ytterligare en förklaring till det låga värdet på bolaget är att verksamheten till delvis vilar på onkologi-projekt, som är bland de mest riskabla inom läkemedelsindustrin. Mot detta ska ställas att bolaget har en omfattande databas inom behandlingssäkerhet för både tasquinimod, laquinimod och NAP.

I vårt huvudscenario som finns redogjort för i tabellen nedan landar vårt motiverade värde på aktien på 2,2 kronor, alltså avsevärt högre än den teckningskurs som vi spekulerar i. Denna anomali kan förklaras av oviljan till riskfyllda placeringar som präglar aktiemarknaden.

Summering av projektvärden i basscenario

	SEK per aktie*	Totalt värde (MSEK)	Utslaget på antal aktier (mln)	Sannolikhet godkänt	Sannolikhet att nå fas 3	Topp-försäljning (MUSD)	WACC
Laquinimod		323		11%	23%	650	16%
Tasquinimod		424		9%	24%	1 232	16%
Naptumomab		263		10%	25%	1 657	16%
Summa	2,2	1 009	465				

*) Ca hälften av underskottsavdrag på brutto 3,4 mdr kr är taget i anspråk
Nuvarande aktier antal, mln 264,8

Källa: Analysguidens prognoser och antaganden

I ett mer optimistiskt scenario, med en licensaffär för tasquinimod redan under 2023, ser vi ett motiverat värde på 4,0 kronor per aktie. I detta scenario tar vi tydligare fasta på att risknivån i projekten är lägre tack vare de omfattande kliniska prövningar som substanserna redan genomgått i tidigare studier. I detta optimistiska scenario sätter vi chansen för ett godkännande till 16 resp. 15 procent för laquinimod och tasquinimod, men behåller tills vidare 10 procent för naptumomab.

Summering av projektvärden i optimistiskt scenario

	SEK per aktie*	Totalt värde (MSEK)	Utslaget på antal aktier (mln)	Sannolikhet godkänt	Sannolikhet att nå fas 3	Topp-försäljning (MUSD)	WACC
Laquinimod		472		16%	36%	650	15%
Tasquinimod		958		15%	29%	1 478	16%
Naptumomab		316		10%	25%	1 657	16%
Summa	4,0	1 746	440				

*) Ca hälften av underskottsavdrag på brutto 3,4 mdr kr är taget i anspråk
Nuvarande aktier antal, mln 273,0

I ett pessimistiskt scenario, där bolaget inte lyckas nå finansiering av fas 2-studier för laquinimod och tasquinimod, tror vi att aktien kan falla under en krona. Däremot bör partnerskapet med NeoTX skapa förutsättningar för att fallet inte blir brant. Om inga nya aktier tillkommer under 2023 uppgår vårt värde av partnerskapet till 1,0 kronor per aktie, alltså strax under nuvarande kursnivå.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p	2034p
Utvecklingskostnader, Mkr	26	40	40						
Försäljning, USDm				0	0	101	306	643	650
Antal patienter, målmarknad				125 000	125 000	125 000	125 000	125 000	125 000
Antagen andel				0%	5%	15%	30%	30%	30%
Pris/behandling, USD				16 000	16 160	16 322	17 154	17 326	
Milestones, USDm	475 totalt			50	0	75	0	0	0
Royalty, USDm	12%			0	0	12	37	77	78
Sannolikhet för godkänt	11%								
Riskjustering	75%	75%	23%	23%	11%	11%	11%	11%	11%
Riskjust intäkter, SEKm	-18	-25	-5	113	0	97	41	86	87
Nuvärdesjust, SEKm	16%			63	0	41	15	12	11
Nuvärde 2022, SEKm	323								
Utspätt per aktie	0,7								
Antal aktier, mln	465	efter nyemission 2023 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2024-25							
Nuvarande antal aktier, mln	265								

Tasquinimod	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p	2034p
Utvecklingskostnader, Mkr	10	15	30	126					
Försäljning, USDm						230	464	1 220	1 232
Antal patienter, målmarknad						350 000	350 000	350 000	350 000
Antagen andel						1%	2%	5%	5%
Pris/behandling, USD						65 650	66 307	69 689	70 386
Milestones, USDm	575 totalt	0	30	75	0	120	0	0	0
Royalty, USDm	10%			0	0	23	46	122	123
Sannolikhet för godkänt	9%								
Riskjustering	90%	90%	24%	24%	9%	9%	9%	9%	9%
Riskjust intäkter, SEKm		0	73	182	0	133	43	113	114
Nuvärdesjust, SEKm	16%	-13	47	101	0	55	15	19	17
Nuvärde 2022, SEKm	424								
Utspätt per aktie	0,9								
Antal aktier, mln	465	efter nyemission 2023 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2024-25							
Nuvarande antal aktier, mln	265								

Naptumomab	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p	2034p
Försäljning, USDm						197	398	1 674	1 690
Antal behandlingar						2 500	5 000	20 000	20 000
Pris/behandling, USD				77 273	78 045	78 826	79 614	83 675	84 512
Milestones, USDm	70	0	5	0	0	15	25	0	0
Royalty, USDm	11%			0	0	22	44	184	186
Totala intäkter, USDm		0	5	0	0	15	47	44	184
Sannolikhet för godkänt	10%								
Riskjustering	25%	12%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Riskjust intäkter, SEKm		0	5	0	0	12	39	36	153
Nuvärdesjust, SEKm	16%	0	4	0	0	7	19	15	31
Nuvärde 2021, SEKm	263								
Utspätt per aktie	0,6								
Antal aktier, mln	465								
Nuvarande antal aktier, mln	265								

Analysguidens prognoser

Appendix –

Laquinimod mot ögoninflammation

Laquinimod är ett immunmodulerande, anti-inflammatoriskt preparat inom gruppen av quinoliner, som verkar genom modulering av myeloida immunceller, alltså immunceller som alstras av benmärgen. Bland denna celltyp märks flera celler med stor betydelse för immunförsvaret, t ex dendritiska celler, monocytter och makrofager. Laquinimod utvecklades i samarbete med Teva för behandling av den neurodegenerativa sjukdomen multipel skleros, men samarbetet avbröts sedan signifikant effekt på primärt studiemål endast uppnått i en av fas 3-studierna.

Under 2018 tog Active Biotech tillbaka rättigheterna till laquinimod från Teva. I dag fokuseras utvecklingsprogrammet på ögonsjukdomar såsom uveit och våt AMD, med uveit som den primära indikationen. I tidigare studier på MS-patienter visade substansen klinisk proof-of-concept genom en betydande minskning av antalet årliga återfall hos patienter med multipel skleros. Säkerheten är klarlagd med mer än 5 000 behandlade patienter, vilket motsvarar >14 000 personår av exponering. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA gjorde 2014 bedömningen att den nytta som substansen uppvisade i fas 3-studierna inte var tillräcklig för att uppväga de risker som en expertgrupp inom neurologi såg med laquinimod.

Förmodad verkningsmekanism för laquinimod

Den fullständiga förståelsen av laquinimods immunomodulerande verkningsmekanism är inte helt klarlagd i människa. Studier på möss visar att laquinimod påverkar det medfödda immunförsvaret via aktivering, agonism, av den så kallade aryl hydrocarbon-receptorn (AhR), så kallad AhR-agonism. Via denna mekanism påverkas myeloida immunceller, dendritiska celler i blodcirkulationen, till att bli tolerogena, alltså de får en anti-inflammatorisk fenotyp.

Aryl hydrocarbon-receptorn beskrivs i forskningslitteraturen som en transkriptionsfaktor, som reagerar på förändringar i cellens omgivning, både genom föda och metabola signaler. Genom att aktivera receptorn sker ett genetiskt svar på sådana förändringar, en viktig funktion vid både hälsa och sjukdom. Receptorn är spridd i ett flertal av kroppens organ och den har visat sig vara överuttryckt i olika cancerformer och i neurodegenerativa djurmodeller. Studier av AhR-uttrycket i vävnader på människa och andra djur har bland annat visat att receptorn spelar en viktig roll både under ögats framväxt i fostret och under ögats utveckling i vuxna år.¹

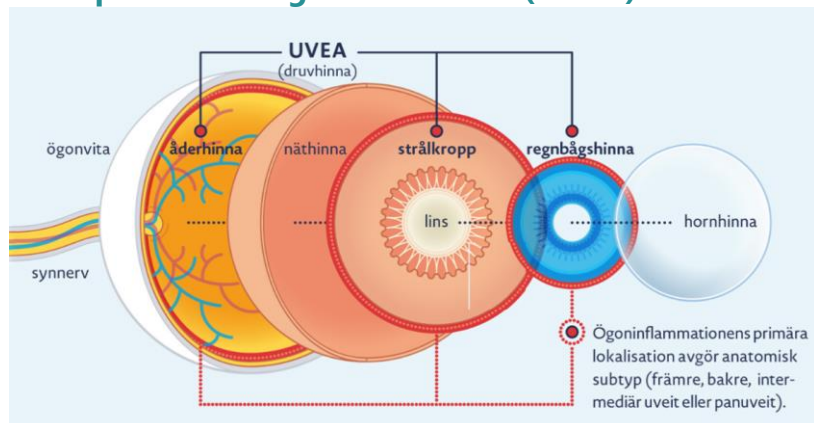
Bakgrund till sjukdomen icke-infektiös uveit

Uveit är ett samlingsnamn för inflammationer i ögats druvhinna (uvea). Hit räknas iris, ciliarkropp och åderhinna. Uveit kan också leda till inflammationer i intilliggande vävnader, såsom näthinnan, den optiska synnerven och ögats glaskropp. Sjukdomen kan ge dimsyn eller nedsatt syn, ögat blir rött och värker, man blir ljuskänslig

¹ The Aryl Hydrocarbon Receptor: A Mediator and Potential Therapeutic Target for Ocular and Non-Ocular Neurodegenerative Diseases 2020 Sep; 21(18): 6777

och upplever prickar som rusar i synfältet. Många symtom vid uveit är en direkt följd av inflammationen, men vissa kan uppstå till följd av komplikationer på grund av exempelvis glaukom (grön starr) eller näthinneavlossning.

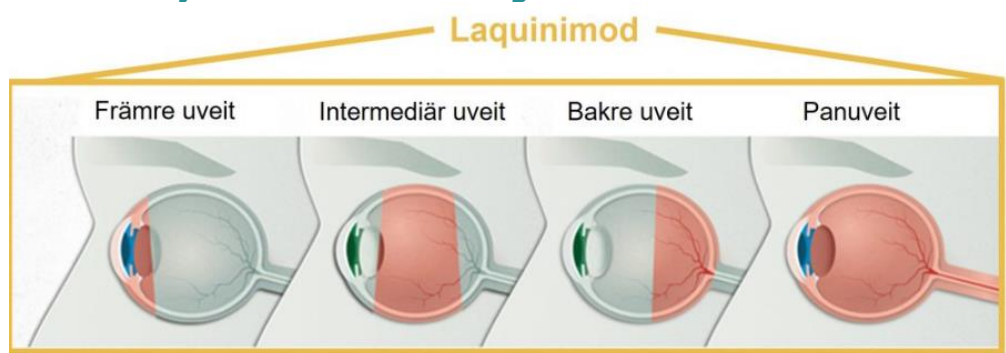
Principskiss över ögats druvhinna (uvean)



Källa: Abbvie

Ögats druvhinna (uvean) avgör tillförseln av syre och näringsämnen till hela ögonvävnaden. Inflammation i uvean, kallad uveit, kan därför orsaka allvarliga vävnadsskador i ögat som kan leda till allmänna synproblem och risk för blindhet. Om uveit lämnas obehandlad kan det leda till allvarliga ögonproblem såsom blindhet, starr, glaukom, permanenta skador på den optiska nerven och näthinneavlossning.

Skiss över sjukdomens lokalisering



Källa: Active Biotech

Förekomst av uveit

Uveit är en sällsynt sjukdom och den kan förekomma både sporadiskt och kroniskt. Uppskattningsvis uppgår sjukdomens prevalens till 38–115 fall per 100 000 invånare i västvärlden². Ca 10–15 procent av blindhet i västvärlden är orsakad av uveit, vilket gör uveit till den tredje vanligaste orsaken till blindhet i västvärlden.

Det finns ett tydligt medicinskt behov av nya effektiva och säkra behandlingar för icke-infektiös uveit. Ca 35 procent av de patienter som lider av denna sjukdom riskerar blindhet och 40 procent av gruppen svarar inte på förstahandsbehandlingen med antingen kortikosteroider eller TNF-antikroppen Humira. Höga doser av orala

² www.abbvie.se/patient-och-anhorig/ogon/uveit.html

eller injicerade kortikosteroider är förenade med allvarliga biverkningar, som t ex sömnstörningar, humörsvängningar och hormonella rubbningar. En fördel för laquinimod är att detta preparat ska ges som en ögondroppe, vilket skulle göra injektionen onödig. Humira ges som systemisk injektion medan kortikosteroider ges till patienten, antingen systemiskt eller via lokal injektion i ögat.

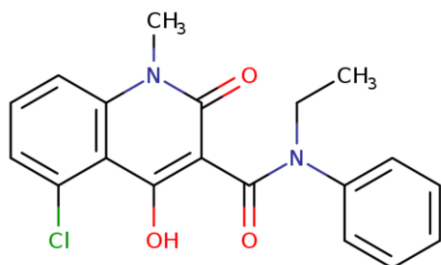
Andra utvecklingsprogram inom icke-infektiös uveit

Företag	Fas	Produkt	Verkningsmekanism
Eli Lilly	Fas 3	Baricitinib	JAK1-2 inhibitor, juvenile
Tarsier Pharma	Fas 3	TRS01	NF-kB inhibitor
Santen	Fas 3	DE-109	mTOR inhibitor
Affibody	Fas 2b	izokibep	IL-17A inhibitor
Eyevensys	Fas 2a	EYS-606	Anti-TNF fusion protein
Gilead Science	On hold	filgotinib	JAK1 inhibitor
Kiora Pharma	Fas 2	KIO-100	Anti INF- γ /IL-17

Källa: clinicaltrials.gov

Den marknad som laquinimod primärt är avsedd för är de ca 40 procent av de patienter som behandlas med kortikosteroider men inte svarar uthålligt på behandlingen (se diagram nedan), ett slags andra linjens behandling. Denna population utgörs av ca 80 000 patienter på de nio största marknaderna i världen (9MM). Över tiden räknar bolaget med att kunna adressera hela marknaden, som uppgår till ca 200 000 patienter.

Skiss över laquinimods kemiska struktur



Källa: Active Biotech

Uppdelning patientpopulationen icke-infektiös uveit

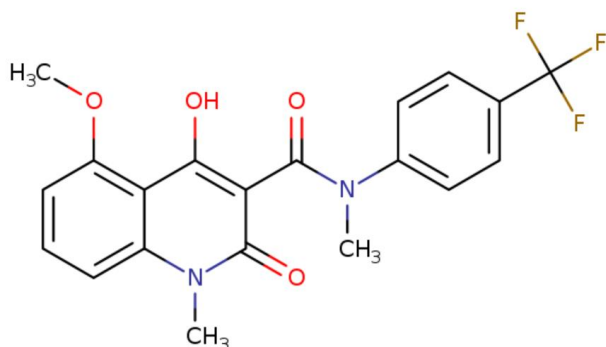


Källa: Global Data Report (2021) för 2029 för de 9 största marknaderna (US, EU5, Japan, Kanada och Australien)

Tasquinimod mot blodcancer

Tasquinimod är Active Biotechs andra immunmodulerande småmolekyl, som är avsedd att ges i tablettform. Liksom för laquinimod innefattar verkningsmekanismen modulering av funktionen hos myeloida immunceller i benmärgen vilket resulterar i att de tumörupprätthållande signalerna från tumörmikromiljön i benmärgen blockeras. Tidigare prekliniska försök med tasquinimod har också visat att substansen hämmar utvecklingen av blodkärl i tumörens mikromiljö, vilket bidrar till att bromsa tumörens tillväxt. Tasquinimods verkningsmekanism beskrivs därför som dubbel.

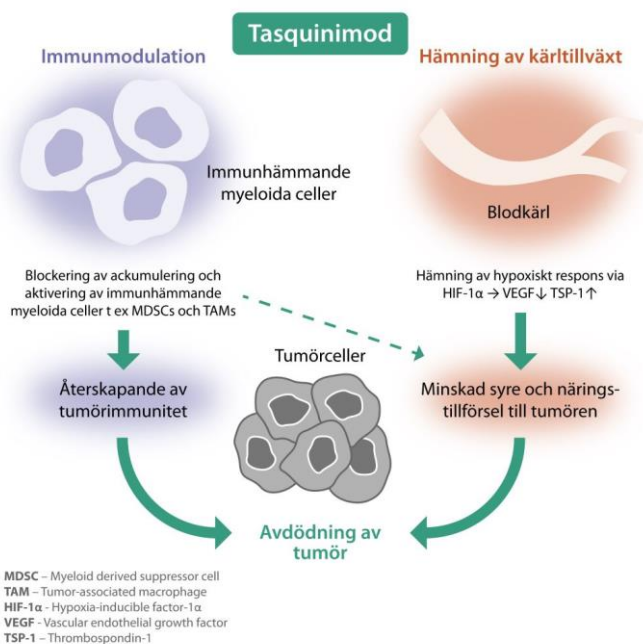
Skiss över tasquinimods kemiska struktur



Källa: Active Biotech

Även tasquinimods säkerhet är väl dokumenterade i tester på mer än 1 500 patienter, motsvarande mer än 650 behandlingsår. Substansen har tidigare utvecklats för behandling av prostatacancer och har visat så kallat kliniskt 'proof-of-concept' genom betydande progressionsfri överlevnadsgrad i kemoterapi-naiva patienter med metastaserad prostatacancer.

Modell över tasquinimods verkningsmekanism



Tasquinimods verkningsmekanism

Tasquinimod antas utöva sin verkan genom att blockera tumörupprätthållande signaler från benmärgens tumörmikromiljö genom att modulera funktionen av myeloida immunceller. Till denna effekt kommer även ett hämmande av nybildning av blodkärl, en effekt som inte är fullt kartlagd. Genom att oskadliggöra denna immunhämmande cellpopulation så underlättar tasquinimod för kroppens eget immunsystem att angripa cancercellerna.

Prekliniska och tidigare kliniska data indikerar att tasquinimod tolereras väl och förstärker anti-tumör effekten när den kombineras med tillgängliga läkemedelsklasser. Detta betyder att tasquinimod har potential att expandera över tid från en initial position som ett alternativ i behandlingslinje 3+, och senare, vilket är den patientpopulation som studeras i den pågående kliniska studien, till tidigare behandlingslinjer. Dessa egenskaper skulle kunna förändra behandlingsalternativen för patienter med multipelt myelom.

Anticancer-signal hos två av tio patienter

I den pågående fas 1-studien med tasquinimod är, som alltid i fas 1, det primära syftet att undersöka substansens säkerhet. Bland de övriga effektparametrar som studerades på studiens första tio inkluderade patienter ingick också tumörens reaktion på substansen, den kliniska effekten. Stabil sjukdom, alltså att tumören slutar växa, observerades hos två av de tio behandlade patienterna. Inga fall av partiell respons noterades, alltså att tumörvolym krympte tillräckligt för att uppfylla de kriterier som ställts upp av International Myeloma Working Group (IMWG). Detta utfall kan möjligen ses som en besvikelse, men vi understryker att patienternas tillstånd efter en median på åtta tidigare behandlingslinjer är mycket svårbehandlat.

Den knapphändiga informationen om dosschemat i A-delen av studien bidrar också till att det är svårt att tolka värdet av att två patienter visade stabil tumörsjukdom. Som en jämförelse kan sägas att när den orala proteasom-hämmaren ixazomib (Ninlaro, Takeda) inledde klinisk utveckling för ca tio år sedan uppnådde substansen i monoterapi partiell response i 15 procent av 55 patienter som fick optimal dos. Dessa patienter hade då behandlats med i genomsnitt fyra tidigare behandlingslinjer och var sannolikt inte i lika dåligt skick som tasquinimod-patienterna.

Exklusivitet och patentstatus för tasquinimod

Tasquinimod är en äldre substans som inte längre skyddas av grundläggande substanspatent. Bolaget har i stället sökt och fått patentskydd för bland annat den behandlingsmetod ('method of treatment') som ska skydda substansens användning inom behandling av multipelt myelom. Patentansökan som täcker behandling av multipelt myelom med tasquinimod har nummer WO2016042112. Patentansökan är nu beviljad på de största marknaderna, så som Europa, USA och Japan. Det beviljade patentet har en skyddstid som löper till år 2035.

En ny patentansökan publicerades nyligen och skyddar användning av tasquinimod i kombination med standardterapi i multipelt myelom WO2021175924 och kan potentiellt ge skydd för användning av tasquinimod i multipelt myelom fram till 2041.

Generellt sett anses ett patent på behandlingsmetod inte vara lika starkt som det grundläggande substanspatentet. Substanspatentet skyddar mot kopiering av den kemiska sammansättningen av substansen medan ett patent på behandlingsmetod endast täcker den särskilda sjukdom som patentet dokumenterar. Uppfattning är att det är något svårare att fastställa att ett patent på behandlingsmetod är kränkt av en annan produkt än vad det är att visa att en konkurrent har tillverkat en kemisk kopia av en substans.

Trots det finns det en rad av läkemedel som baserar eller baserade sin marknadsexklusivitet på behandlingsmetod, t ex Rogaine, Viagra och Strattera, som alla nådde kommersiella framgångar inom andra områden än det som först utvecklades och försåldes.

Ytterligare ett skydd av tasquinimods exklusivitet är den status som sär-läkemedel som FDA har beviljat på den amerikanska marknaden. För att kvalificera sig för sär-läkemedelsstatus måste ett läkemedel uppfylla ett antal kriterier, exempelvis måste det vara avsett för en livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdom. Dessutom måste sjukdomen vara ovanlig, mindre än 200 000 patienter i USA, och läkemedlet måste medföra en betydande fördel för de patienter som lider av sjukdomen jämfört med de alternativ som redan finns inom multipelt myelom. Vi antar att godkännandet som sär-läkemedel är baserat på tasquinimods unika verkningsmekanism, vilket i så fall skulle ge den godkända produkten ca sju års marknadsexklusivitet gentemot konkurrenter i USA och tio år i Europa. I gengäld ska det sägas att ett godkännande som sär-läkemedel alltid kan återkallas av myndigheten om det framkommer att godkännandet är baserat på otillräckliga eller felaktiga påståenden. Den europeiska myndigheter EMEA är mer återhållsam än FDA med att godkänna status som sär-läkemedel.

Det finns också regler som införts av regulatoriska myndigheter i syfte att påskynda läkemedelsutvecklingsprocessen samt ge patienter med allvarliga, sällsynta sjukdomar med stort medicinskt behov snabbare tillgång till nya behandlingsmetoder. För tasquinimod finns t ex möjlighet att nå ett snabbare godkännande för behandling av multipelt myelom genom att påvisa monoterapiaktivitet i patienter med återkommande eller refraktära sjukdomar i sent skede. Blenrep och Xpovio, är senare exempel på att FDA accepterar fas II-resultat som grund för så kallat accelerated approval.

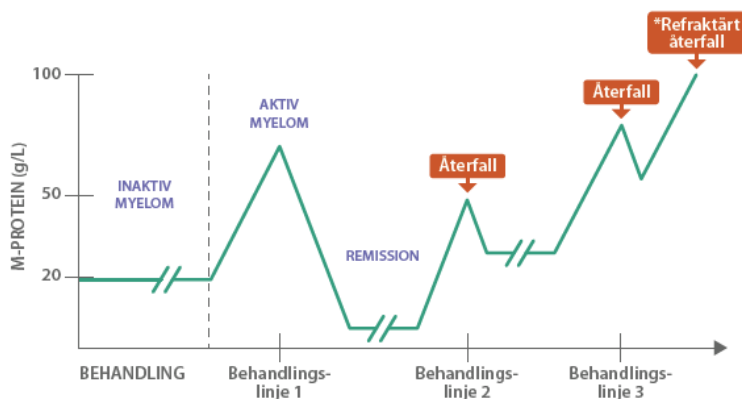
Översikt av multipelt myelom

Multipelt myelom (MM) är en obotlig form av benmärgscancer där onormala plasmaceller i benmärgen växer okontrollerat, medan andra livsviktiga celltyper, såsom vita och röda blodkroppar, blodplättar, undertrycks. Detta leder till blodbrist, infektioner, nedbrytning av benvävnad och njursvikt. Denna typ av cancer skiljer sig från de tidigare försöken med Active Biotechs tasquinimod som gjordes på prostatacancer, alltså en solid tumörform med stora biologiska skillnader mot blodcancer.

Normalt producerar plasmaceller antikroppar som spelar en nyckelroll i immunfunktionen. I MM ackumuleras samlingar av onormala plasmaceller i benmärgen och stör produktionen av normala blodkroppar och antikroppar. Symtom på MM är bland

annat skelettmärta och frakturer, anemi, infektioner och andra komplikationer, såsom neuropati och njursvikt. MM är den näst vanligaste hematologiska maligniteten, och fortfarande är dess exakta orsaker okända. I takt med att sjukdomen fortskrider stiger nivå i blodet av M-protein, som är den huvudsakliga biomarkören för sjukdomen (se diagram nedan).

Sjukdomsförlopp vid multipelt myelom

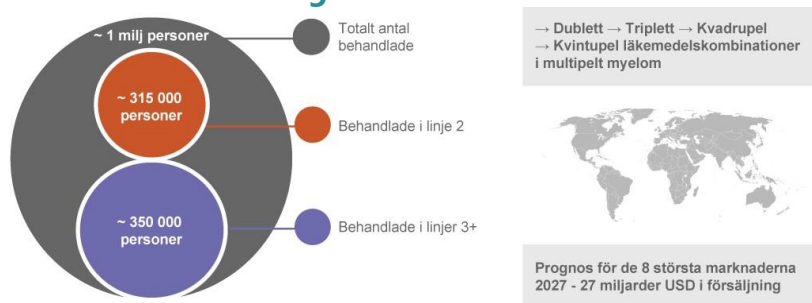


* Förväntad överlevnad ~9 månader
Källa: Gandhi et al., Leukemia 2019

Nya behandlingar av sjukdomen har på senare tid tydligt förbättrat den genomsnittliga livslängden för patienter med multipelt myelom, för närvarande åtta till tio år från diagnos. Trots detta utgör sjukdomens biologiska heterogenitet och uppkomsten av läkemedelsresistens en stor utmaning och det medicinska behovet av innovativa behandlingsmetoder är fortfarande stort.

Det finns en arsenal av flera olika läkemedlet som är godkända för behandling av multipelt myelom. Sedan gammalt används cellgifter vid första behandling av multipelt myelom, åtföljt av stamcellstransplantation (SCT) om diagnosen tillåter. Bland nyare preparat återfinns immunomodulerare (t ex Revlimid) och proteasom-hämmare (t ex Velcade), men på senare tid har också antikroppspreparat, främst Darzalex (daratumumab, Johnson&Johnson), fått ökad betydelse och förbättrat patientens chanser till femårsöverlevnad. Under en SCT avlägsnas stamceller från patienten och fryses och lagras.

Förväntad utveckling av marknad för MM till år 2027



Källa: Global Data Report March 2019 (Active Biotech prospekt)

Vanligtvis har patienten först genomgått en kemoterapi med hög dos, som förstör både friska celler i benmärgen och de plasmaceller som orsakar sjukdomen, varefter de avlägsnade stamcellerna återförs till

patienten, för att producera nya, friska blodkroppar i benmärg. En patient som har genomgått en SCT måste vanligtvis ta underhållsbehandling i upp till 2 år, vanligen med immunomodulerare som Revlimid eller nyare antikroppsbehandling. SCT botar inte MM, det kan bara leda till längre överlevnad.

MM kan också behandlas uteslutande med ovan nämnda läkemedel, särskilt hos patienter med hög risk för komplikationer från SCT. I så fall används kemoterapi ofta i kombination med andra läkemedel, såsom kortikosteroider, för att minska kemoterapibiverkningar. Slutligen kan MM också behandlas med strålterapi. Under 2010 överlevde mindre än 45% av amerikanska patienter med diagnosen MM i mer än 5 år efter diagnos, enligt data från National Cancer Institute.

Ytterligare projekt inom benmärgsbehandling

Active Biotech meddelade i februari att bolaget har köpt patenträttigheterna till tasquinimod för behandling av en ovanlig benmärgscancer, myelofibros (MF). Innehavaren av patentet, Oncode Institute i Utrecht, ersätts av Active Biotech med milstolpar efter ett marknadsgodkännande samt en låg ensiffrig royalty på framtida försäljning.

MF är en sällsynt form av benmärgscancer med en uppskattad årlig incidensen på 0,4 - 1,3 fall per 100 000 personer i Europa. Patienter med MF har en onormal produktion av blodbildande celler som leder till att frisk benmärg ersätts med ärrvävnad (fibros). En fördel med myelofibros är att läkemedelsmarknaden för behandling av myelofibros inte är lika starkt konkurrensutsatt som marknaden för behandling av multipelt myelom. I dagsläget finns tre godkända preparat i USA och två i EU, men inget av dessa botar ärrbildningen.

Användning av tasquinimod mot myelofibros beskrevs nyligen i en artikel av forskare vid Erasmus Medical Center i Rotterdam (Leimkuhler et al., Cell Stem Cell. 2021 Apr 1;28(4):637-652). Forskarna visade en tydligt hämmande effekt av tasquinimod på MF i musmodeller och linjer med humana celler. Tesen i artikeln är att blockering av det proinflammatoriska S100A9-proteinet, så kallat alarmin, kan stoppa utvecklingen av primär myelofibros. Tasquinimod är en potent blockerare av S100A9, som hindras från att binda vid och aktivera pro-inflammatoriska receptorer.

NAP- Ett fusionsprotein mot cancer

Immunterapi har fått en avgörande betydelse för cancervården de senaste åren och marknaden för immun-onkologi har vuxit kraftigt. Terapier som syftar till att dämpa immunhämning domineras av biologiska läkemedel som klassificeras som checkpoint-hämmare. Ledande preparat är Mercks anti-PD1-hämmare Keytruda, som sålde för 17 miljarder dollar under 2021 och väntas kunna närma sig 30 miljarder USD under kommande fem år. Utöver Keytruda finns ett flertal andra checkpoint-hämmare, som blivit godkända för behandling av olika solida tumörformer såsom malignt melanom, icke-småcellig lungcancer, huvud-halscancer, levercancer och livmoderhalscancer.

Men trots enorma framgångar med immunostimulerande checkpoint-terapier så är det fortfarande en utmaning för kroppens immunförsvar att hitta och känna igen tumörceller. Det avspeglas i att det är förhållandevis få patienter som svarar på behandling, och därför finns det ett behov av att optimera behandlingseffekten. Dessutom återfaller mer än hälften av de behandlade patienterna i tumörtillväxt inom 1–2 år, trots en initial respons hos patienten.

Naptumomab – Teknologi med lång historia

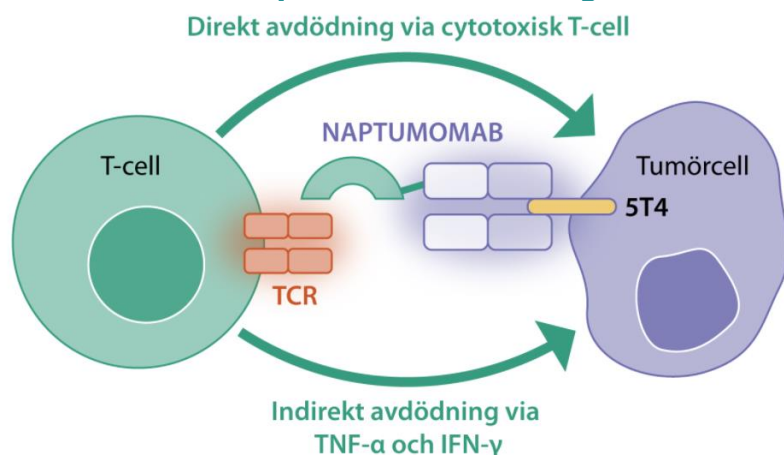
I Active Biotechs portfölj har sedan starten på 90-talet funnits projekt med benämningen tumörriktad superantigen-substans (Tumor Targeting Superantigen, TTS). Upphovet till denna teknologi går att söka hos bland andra Kabi Vitrum på sent 80-tal. Active Biotechs läkemedelskandidat naptumomab estafenatox (förkortat naptumomab), som licensierades till NeoTX Pharma under 2016, ökar immunförsvarets förmåga att upptäcka och styra immuncellerna till tumören. Kombinationsstrategier med naptumomab kan öppna för ytterligare potential hos befintliga terapier inom immunonkologiområdet, t ex checkpoint-hämmare.

Naptumomab-molekylen är en tumörriktad superantigen-substans i form av ett fusionsprotein, innehållande ett Fab-fragmentet från en antikropp fusionerat med ett bakteriellt fragment. Fab-fragmentet binder vid tumörantigenet 5T4, också kallat trophoblast glycoprotein, på tumörytan. 5T4 uttrycks på många olika typer av solida tumörer. Naptumomabs bakteriella superantigen, den andra komponenten av molekylen, aktiverar T-celler som uppvisar en viss uppsättning T-cellerreceptorer.

Naptumomab kan därför sägas ha en dubbel verkningsmekanism:

- Ett antikroppsfragment som direkt binder vid en speciell antigen, 5T4, på tumörcellens yta och aktiverar cytotoxiska T-celler,
- En bakteriell peptid som fungerar som ett superantigen, som skapar en kraftig reaktion hos det naturliga medfödda immunförsvaret, inkluderande verktyg som TNF- α och IFN- γ .

Schematisk bild naptumomabs verkningsmekanism



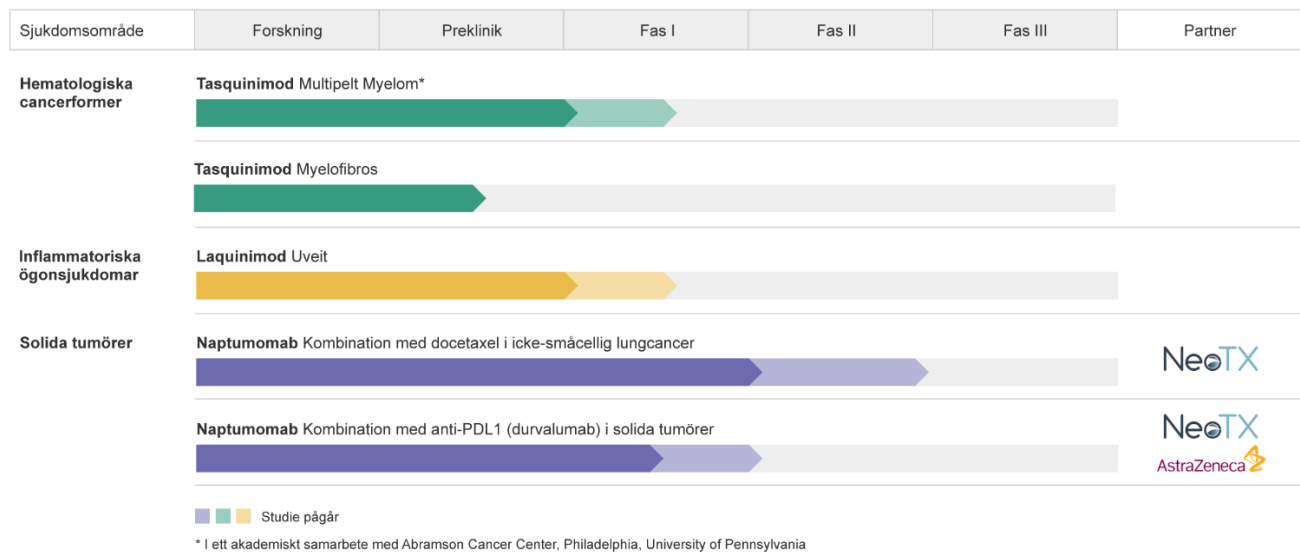
Källa: Active Biotech

TTS-tekniken bygger på observationen att immunsystemet är mycket effektivare när det gäller att döda bakterier än cancerceller. Naptumomab täcker tumören med superantigen, ett bakteriederivat som därigenom framkallar ett antibakteriellt immunsvaret mot tumören. Förhoppningen är att metoden ska fungera även hos patienter som inte svarar på nuvarande immunterapimetoder, t ex anti-PD1 antikroppar. Genom att binda bakteriella strukturer till tumörytan skulle tekniken kunna omvandla ett svagt antitumoralt immunsvaret till ett uthålligt och långvarigt antibakteriellt immunsvaret.

Superantigener är en samling bakteriella och virala proteiner med potenta immunostimulerande egenskaper. De binder till stora molekyler av antigen-presenterande celler (APCs) och aktiverar en stor mängd av immunoreaktiva T-celler (lymfocyter). Dessa celler utgör endast 2–3 procent av alla T-celler hos friska personer men kan genom TTS öka till 30–40 procent av T-cellsbeståndet hos cancerpatienter. För att rikta en T-cellsattack mot tumörceller kopplade forskarna genetiskt tumörspecifika antikropp-fragment till SAg Staphylococcal enterotoxin A (SEA). Fab-SEA fusion-protein är effektivt riktade till fasta tumörer och inducerat en T-cells-medierad utrotning av metastaser i djurmodeller.

Naptumomab skiljer sig från konkurrerande tumörriktade terapier på grund av dess redan etablerade säkerhetsprofil i solida tumörer och en förhållandevis enkel och därmed kostnadseffektiv tillverkningsprocess. Säkerheten och toleransen för naptumomab som monoterapi och i kombination med standardiserad cancerterapi har fastställts i prövningar på människa omfattande mer än 300 patienter, i första hand med njurcellscancer.

Active Biotech/ partners kliniska forskningsportfölj



Källa: Active Biotech

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