

Nya steg mot avtal

Avläsningar radar upp sig under 2022

Active Biotech driver på egen hand två kliniska studier i tidigt skede på patienter och friska frivilliga. Dessutom är bolaget delaktigt i den pågående utvecklingen av en så kallad Tumor Targeting Super-Antigen, där studierna bekostas av partnern NeoTX.

Vi räknar med att alla tre projekten under året kan redovisa någon form av säkerhets- eller effektdata från tidiga skeden, bland annat det helägda tasquinimod-projektet som har gått in i en avslutande studiedel på 24 patienter med obotligt multipelt myelom. Säkerhetsdata och effekt på biomarkörer kan förväntas under 2022.

Ny marknad för tasquinimod

Under februari förvärvade bolaget rättigheterna till ett användarpatent för tasquinimod mot blodcancerformen myelofibros, en sällsynt benmärgscancer, som varje år drabbar ca en person per 100 000. Bolagets partner Oncode Institute räknar med att inleda en fas 2-studie på patienter under 2023.

Jämfört med marknaden för multipelt myelom, som just nu testas med tasquinimod, skulle en satsning på myelofibros (MF) vara en mindre konkurrensutsatt utveckling. I dagsläget finns tre godkända läkemedel mot MF.

Snabb process i första studie med laquinimod

Bolagets ögondropsformulering av laquinimod har i sin första studie på friska frivilliga, som inleddes i december, på kort tid klarat av den inledande delen med 28 deltagare. Studien går nu vidare med upprepad dosering på högsta tolererade nivå för 14 patienter under en 14-dagarsperiod. Säkerhetsdata kan förväntas under Q3 och förutsatt att finansiering finns på plats kan en fas 2-studie starta nästa år om säkerhetsprofilen är acceptabel.

Flaggar för finansieringsbehov

Active Biotech klargör i sin rapport att bolagets kassa, som uppgick till 38 miljoner kronor vid utgången av Q1, ska räcka för att finansiera aktiviteter i ytterligare tolv månader. Kassaförbrukningen under Q1 var 15 miljoner kronor och skulle indikera en räckvidd till Q4, men bolaget räknar med lägre kostnader under återstoden av året än under de två senaste kvartalen.

Inom en period av sex månader räknar styrelsen med att återkomma med en finansieringsplan. Denna situation är ett riskmoment för aktien och i väntan på hur finansieringen ska lösas är det svårt att ha en stark uppfattning om aktien. I vårt basscenario med ett motiverat värde på 2,2 kronor förutsätter vi att en finansiering av en fas 2-studie med laquinimod kan göras på nuvarande värdering. På sikt är bolagets avsikt att sluta partnerskapsavtal.

Active Biotech

Rapportkommentar

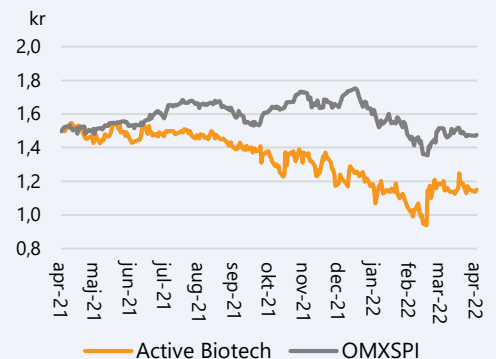
Datum 26 april 2022
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Michael Shalmi
VD Helén Tuve
Noteringsår 1997
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACTI
Aktiekurs 1,1 kr
Antal aktier, milj. 218,0
Börsvärde, mkr 240
Kassa, mkr 38

Webbplats www.activebiotech.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	6,7	0,0	0,0	7,1
Operativa kostnader	-39	-49	-62	-122
Nettoresultat	-32	-49	-62	-115
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,3 kr	-0,5 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	26	53	116	121
Nyemission	0	76	125	120

Källa: Bolaget, Analysguiden

Tasquinimod-studie går vidare

Tasquinimod-projektet befinner sig sedan augusti 2020 i en fas 1/2a-studie på svårt sjuka patienter med den obotliga blodcancerformen multipelt myelom. Under första kvartalet i år meddelade bolaget att behandling av den första patienten i den avslutande B-delen har påbörjat behandling.

I B-delen kombineras tasquinimod med en oral standardkombination (ixazomib, lenalidomid och dexametason) efter att ha testats som monoterapi i den inledande A-delen. I B1-delen ska 12 patienter testas med stigande doser av tasquinimod, varefter ytterligare 12 patienter kommer att testas i B2-delen på den högsta dos som ser ut att vara tolererad i B1-delen.

Första resultat från säkerhet förväntas under H2

I denna typ av kombinationsstudier med starka cancerpreparat är fokus på att patientens säkerhet inte riskeras. Förhoppningen är att kunna presentera säkerhetsdata på kombinationsdelen under innevarande år. Då kommer troligen avläsning på vissa biomarkörer för sjukdomseffekt också att kunna redovisas.

Sedan återstår att se när data på direkt tumörpåverkan (objektiv tumörrespons, ORR) kan presenteras men vi räknar inte med någon avläsning på ORR förrän tidigast i början av nästa år.

Nuvarande schema förutsätter snabbare rekrytering

För att detta schema ska hålla måste B-delens 24 patienter behandlas snabbare än de tio patienterna i A-delen, som pågick under 14 månader innan säkerhetsdata presenterades. Denna planering kan verka optimistisk, men stödjer sig på att patienterna i A-delen var en mycket svårt sjuk grupp och att studien i början drabbades extra hårt av Covid-pandemin.

Det kan också av etiska skäl vara svårare att rekrytera patienter till monoterapi jämfört med till en kombinationsdel. Förhoppningen är 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.

Dosnivå för monoterapi fastställd

Ingen av patienterna i A-delen visade objektiv tumörrespons (ORR). 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 svårt sjuka och behandlingsresistenta (refraktära) patienter med en median av åtta tidigare behandlingslinjer, med andra ord en mycket tungt behandlad 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 Biotech meddelade i februari att bolaget har köpt patenträttigheterna till tasquinimod för behandling av en ovanlig benmärgscancer, myelofibros (MF). Innehavaren av patentet, Onco Institute i Utrecht, ersätts av Active Biotech med milstolpar efter ett marknadsgodkännande och en låg ensiffrig royalty på framtida försäljning.

I rapporten förra veckan framgår att en första klinisk studie på patienter med myelofibros, finansierad av Onco Institute, kan starta under 2023. Denna studie kommer alltså inte betalas av Active Biotech.

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.

Första resultat med ögondroppar nära

Active Biotech meddelar i sin kvartalsrapport att första säkerhetsresultat från fas 1-studien med laquinimod på friska frivilliga bör vara klart runt halvårsskiftet, vilket tyder på en snabb och effektiv process för studien. Vi hade tidigare räknat med att ett första resultat för ögondropsformuleringen under årets andra halva, men snävar nu in förväntan till Q3.

Studien med laquinimods ögondropsformulering på friska frivilliga inleddes i december vid universitetssjukhuset i Wien och ska inkludera totalt 42 deltagare. Planen är att utveckla laquinimod ögondropparna till en behandling av en särskild form av icke-infektiös uveit, ett inflammatoriskt tillstånd i ögats druvhinna.

Bolaget skriver i rapporten att första delen av studien med stigande engångsdos är avklarad (28 patienter, single-ascending dose, SAD) utan att några negativa observationer registrerats under sju dagarna efter applicering. Fyra olika dosnivåer testades i denna del och med tanke på att första deltagare inkluderades i december måste process betecknas som snabb.

Studien går nu vidare till den avslutande B-delen med upprepad dosering i 14 friska frivilliga. Den primära målsättningen i B-delen är att registrera biverkningar fram till dag 7 efter avslutande av 14 dagars laquinimod-exponering. Bland sekundära målsättningar märks mätningar av bland annat synskärpa, vävnadspåverkan på ögat och farmakokinetiska mått.

Om bolaget löser finansieringsfrågan inom kommande sex månader, alternativt ingår ett samarbetsavtal, ser vi goda chanser att en fas 2-studie på patienter med icke-infektiös uveit kan inledas under 2023.

Ca 2 miljoner insjuknar varje år

Marknadsdata från Active Biotech visar att årligen 1,6 miljoner människor i världens nio största marknader får diagnosen icke-infektiös uveit. Active Biotech avser att i första hand inrikta sig på en delmarknad, bakre icke-infektiös uveit.

Av de patienter som får diagnosen behandlas ca 600 000 i första hand med anti-inflammatoriska kortikosteroider, ett läkemedel som kan ges både oralt och lokalt i ögat. Fyrtio procent av dessa patienter svarar inte tillräckligt på behandling med kortikosteroider och löper en stigande risk för blindhet. Långtidsbehandling med kortikosteroider är också förknippad med biverkningar, som rubbad sömn och ämnesomsättning. I dagsläget finns inga läkemedel mot uveit som kan ges topiskt som ögondroppar.

NeoTX på väg mot ny avläsning

Active Biotech har tre olika projekt i kliniska studier, varav två är helägda och finansieras av bolaget på egen hand. Det tredje projektet, naptumomab estafenatox, är utlicensierat till forskningsbolaget NeoTX. Naptumomab estafenatox är en så kallad Tumor Targeting Super Antigen, eller fusionsprotein, som befinner sig i två olika studier. I kombinationsstudien med AstraZenecas durvalumab, en PD-L1 hämmande antikropp, räknar bolaget med en avläsning av säkerhet före halvårsskiftet. I den andra studien kombineras naptumomab med docetaxel, ett cytotoxikum, på patienter med icke-småcellig lungcancer och första resultat förväntas under nästa år.

Nyhetsflöde för Active Biotechs kliniska projekt

 Tasquinimod – hematologiska cancerformer <i>Fas Ib/Ila i multipelt myelom</i> ✓ Avläsning säkerhet H2 2021 <i>Kombinationsterapi med oral behandling</i> ✓ Start doseskalering, H1 2022 • Avläsning säkerhet, H2 2022 <i>Proof of concept i myelofibros</i> • Start av studie, H1 2023	 Laquinimod – inflammatoriska ögonsjukdomar <i>Klinisk utveckling</i> ✓ Start fas I med ögondroppsförmulering, H2 2021 • Resultat säkerhet/tolerabilitet och PK/exponering, H1/H2 2022 • Fas II i uveit-patienter planerad för H1 2023	 Naptumomab – solida tumörer <i>Kombination med durvalumab</i> • Avläsning säkerhet fas Ib, H1 2022 • Start fas II kohort, H1 2022 <i>Kombination med docetaxel</i> ✓ Start av fas II i NSCLC, H2 2021 • Avläsning effekt, 2023
---	--	---

Källa: Active Biotech

Diskussion om scenario och risker

Active Biotechs kassa vid utgången av mars var 38 miljoner kronor, en minskning med 15 miljoner kronor sedan årsskiftet. Bolaget skriver i delårsrapporten att summan räcker för att finansiera bolaget i ytterligare tolv månader, alltså till mars nästa år. Inom sex månader avser styrelsen att återkomma med en finansieringsplan. Bolagets prognos förutsätter att kassaförbrukningen sjunker från de två senaste kvartalens 15 miljoner kronor till en nivå strax under 10 miljoner kronor. I huvudsak finns tre möjliga vägar för bolaget att ta in nytt kapital:

- Ett partnerskap kring antingen tasquinimod eller laquinimod med en upfrontbetalning
- Riktad nyemission till en grupp av nya investerare,
- En företrädesemission till befintliga aktieägare.

Bolaget skriver i delårsrapporten att styrelsen håller alla möjligheter öppna och poängterar att finansieringsklimatet på världens börser har försämrats. Ett exempel på försämrat klimat för finansiering av forskningsbolag är Saniona, som nyligen meddelade att bolaget inte lyckas skaffa full finansiering till sina fas 2b-studier. Flera av forskningsbolaget på Stockholmsbörsen har med andra ord hamnat i ett nytt ljus, som präglas av både ränteuppgång och geopolitisk oro.

Vårt motiverade värde på 2,2 kronor förutsätter att bolaget kan finansiera sig på en nivå strax under nuvarande kursnivå och att bolaget lyckas resa 125 miljoner kronor. Vi menar att den summan ska vara tillräcklig för att starta ett fas 2-program för laquinimod ögondroppar på patienter med icke-infektiös uveit.

Summering av projektvärden i basscenario

	SEK per aktie*	Totalt värde (MSEK)	Utslaget på antal aktier (mln)	Sanno- likhet godkänt	Sanno- likhet att nå fas 3	Topp- försäljning (MUSD)	WACC
Laquinimod		314		12%	24%	650	15%
Tasquinimod		414		9%	24%	1 232	15%
Naptumomab		290		11%	25%	1 494	15%
Summa	2,2	1 018	435				

*) Ca hälften av underskottsavdrag på brutto 3,4 mdr kr är taget i anspråk

Nuvarande aktier antal, mln

218,0

Källa: Analysguidens prognoser och antaganden

I ett mer optimistiskt scenario, med en utlicensiering av tasquinimod under 2023-24, ser vi ett motiverat värde på 3,7 kronor per aktie. I detta scenario tar vi fasta på att risknivån i projekten är lägre tack vare de omfattande kliniska prövningar som substanserna redan genomgått i tidigare prövningar på andra sjukdomar. Vi sätter LOA till 16 resp. 15 procent för laquinimod och tasquinimod, men behåller tills vidare 11 procent för naptumomab.

I ett pessimistiskt scenario, där bolaget inte lyckas nå finansiering av fas 2-studier för laquinimod och tasquinimod, tror vi att aktien kan

fortsätta backa under en krona. Däremot bör partnerskapet med NeoTX skapa förutsättningar för att fallet inte blir brant. Om inga nya aktier tillkommer uppgår vår uppskattning av värde i partnerskapet till 1,3 kronor per aktie, alltså högre än dagens kursnivå.

Lågt värderad biotech-aktie

Vår uppfattning är att Active Biotech erbjuder en intressant risk-reward på nuvarande kurs runt 1,1 SEK per aktie. Vårt avkastningskrav på 15 procent är en följd av högre räntor, men också den uppfattningen att bolag med stort kapitalbehov i förhållande till sitt börsvärde tenderar att värderas snålare av aktiemarknaden. I ett fullt finansierat projekt skulle avkastningskravet kunna sänkas med 1-2 procentenheter, enligt vårt synsätt. Vi uppskattar det totala kapitalbehovet i Active Biotech för två fullskaliga proof-of-concept fas 2 studier till 220 miljoner kronor, men inser också att det kan finnas mer ekonomiska lösningar än denna typ av stora kapitalanskaffningar, t ex i samarbete med akademiska institutioner.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p
Utvecklingskostnader, Mkr	18	26	70	29					
Försäljning, USDm					0	0	101	306	643
Antal patienter, målmarknad					125 000	125 000	125 000	125 000	
Antagen andel					0%	5%	15%	30%	
Pris/behandling, USD					16 000	16 160	16 322	17 154	
Milestones, USDm	475 totalt				50	0	75	0	0
Royalty, USDm	12%				0	0	12	37	77
Sannolikhet för godkänt	12%								
Riskjustering	100%	80%	80%	24%	24%	12%	12%	12%	12%
Riskjust intäkter, SEKm	-21	-20	-45	-4	108	0	93	39	83
Nuvärdesjust, SEKm	15%				61	0	39	14	12
Nuvärde 2022, SEKm	314								
Utslätt per aktie	0,7								
Antal aktier, mln 435 efter nyemissioner 2022 och 2023 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025									
Nuvarande antal aktier, mln 218									

Tasquinimod	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p
Utvecklingskostnader, Mkr	5	10	20	30	110				
Försäljning, USDm							230	464	1 220
Antal patienter, målmarknad							350 000	350 000	350 000
Antagen andel							1%	2%	5%
Pris/behandling, USD							65 650	66 307	69 689
Milestones, USDm	725 totalt		0	30	75	0	120	0	0
Royalty, USDm	10%				0	0	23	46	122
Sannolikhet för godkänt	9%								
Riskjustering	100%	90%	90%	24%	24%	9%	9%	9%	9%
Riskjust intäkter, SEKm			0	66	164	0	120	39	102
Nuvärdesjust, SEKm	15%		-27	43	92	0	51	14	18
Nuvärde 2022, SEKm	414								
Utslätt per aktie	1,0								
Antal aktier, mln 435 efter nyemissioner 2022 och 2023 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025									
Nuvarande antal aktier, mln 218									

Naptumomab	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p
Försäljning, USDm					193	390	591	796	1 464
Antal behandlingar					2 500	5 000	7 500	10 000	17 500
Pris/behandling, USD					77 273	78 045	78 826	79 614	83 675
Milestones, USDm	70	0	0	7	17	25	0	21	0
Royalty, USDm	11%				21	43	65	88	161
Totala intäkter, USDm		0	0	7	17	46	43	86	161
Sannolikhet för godkänt	11%								
Riskjustering	70%	25%	13%	11%	11%	11%	11%	11%	11%
Riskjust intäkter, SEKm		0	0	7	14	38	35	71	133
Nuvärdesjust, SEKm	15%	0	0	5	9	22	17	30	24
Nuvärde 2021, SEKm	290								
Utslätt per aktie	0,8								
Antal aktier, mln 343									
Nuvarande antal aktier, mln 218									

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, tex 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

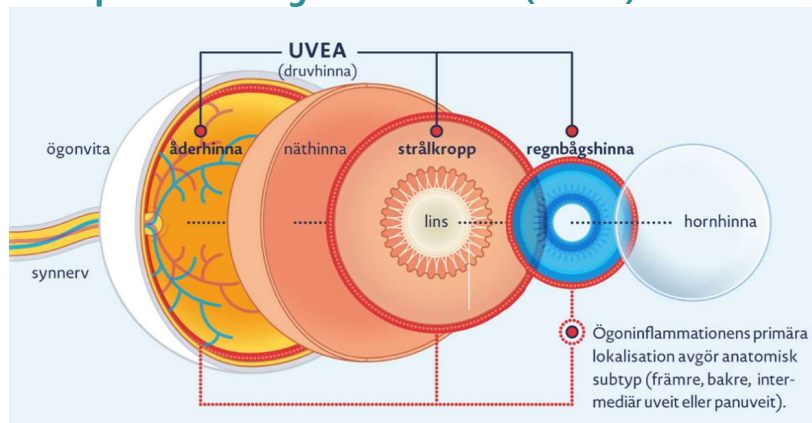
Bakgrund till sjukdomen icke-infektiös uveit

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 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

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

onödig. Humira ges som systemisk injektion medan kortikosteroider ges till patienten, antingen systemiskt eller via lokal injektion i ögat.

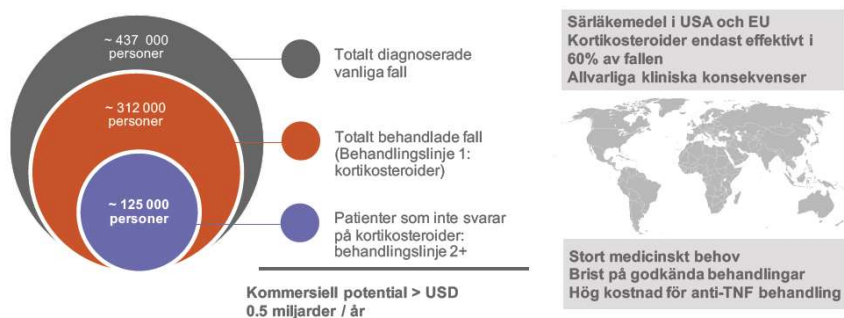
Andra utvecklingsprogram inom icke-infektiös uveit

Eli Lilly	Fas 3	Baricitinib	JAK1-2 inhibitor	
Affibody	Fas 2	ABY-035	IL-17A inhibitor	
Eyeveusys	Fas 2a	EYS-606	Anti TNF- α fusion protein	
Gilead Science	Fas 2	filgotinib	JAK1 inhibitor	On hold
Panoptes Pharma	Fas 2	PP-001	Anti INF- γ /IL-17	

Källa: clinicaltrials.gov

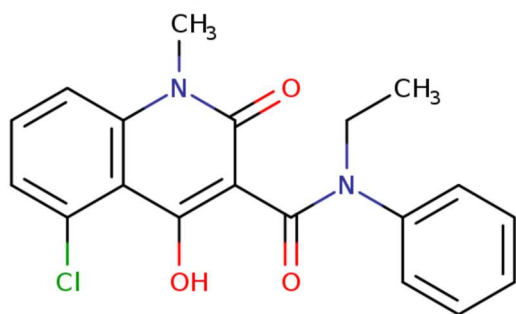
Den marknad som laquinimod primärt är avsedd för är de ca 40 procent av de patienter som behandlas med kortikosteroider men inte svarar uthålligt på behandlingen (se diagram nedan), ett slags andra linjens behandling. Denna population utgörs av ca 125 000 patienter på de sju största marknaderna i världen (7MM). Över tiden räknar bolaget med att kunna adressera hela marknaden, som uppgår till ca 312 000 patienter.

Uppdelning patientpopulationen icke-infektiös uveit



Källa: Active Biotech

Skiss över laquinimods kemiska struktur

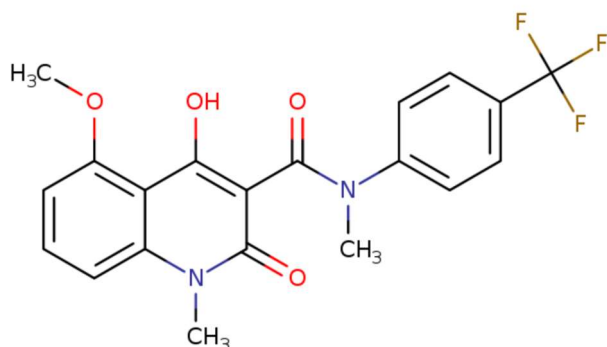


Källa: Active Biotech

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.

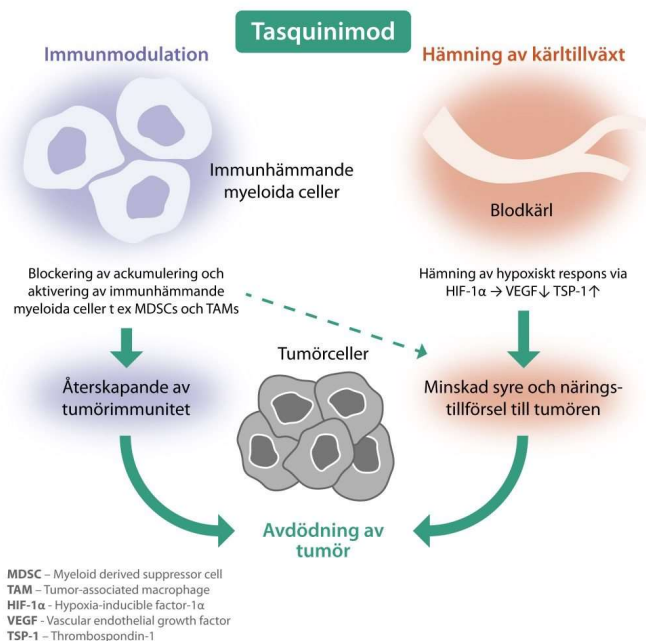
Skiss över tasquinimods kemiska struktur



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, 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 försålles.

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.

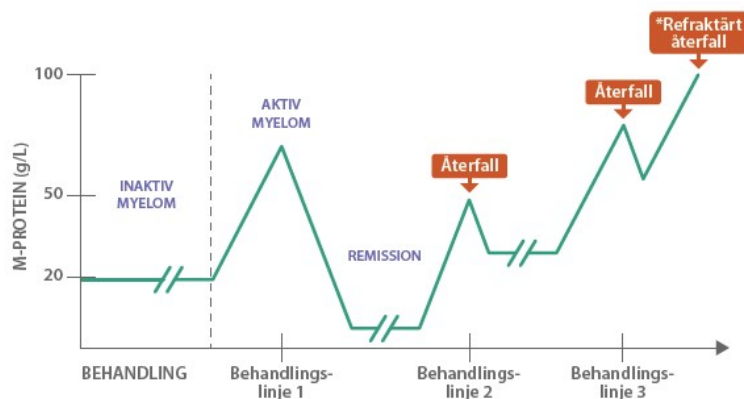
Översikt av multipelt myelom

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 skelettsmärta 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

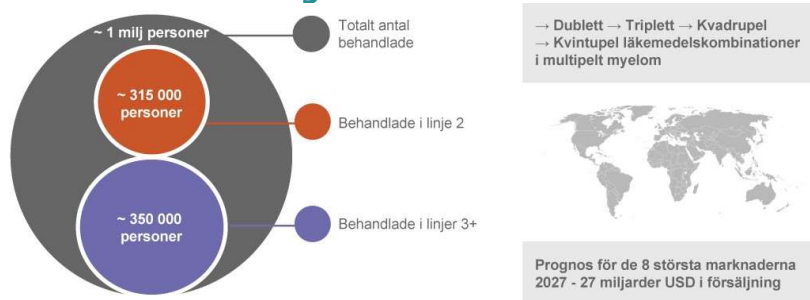


* Förväntad överlevnad ~9 månader
Källa: Gandhi et al., Leukemia 2019

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. 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.

Förväntat utveckling av marknad för MM till år 2027



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

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.

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 14 miljarder dollar under 2020 och väntas kunna nästan fördubbla den siffran 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

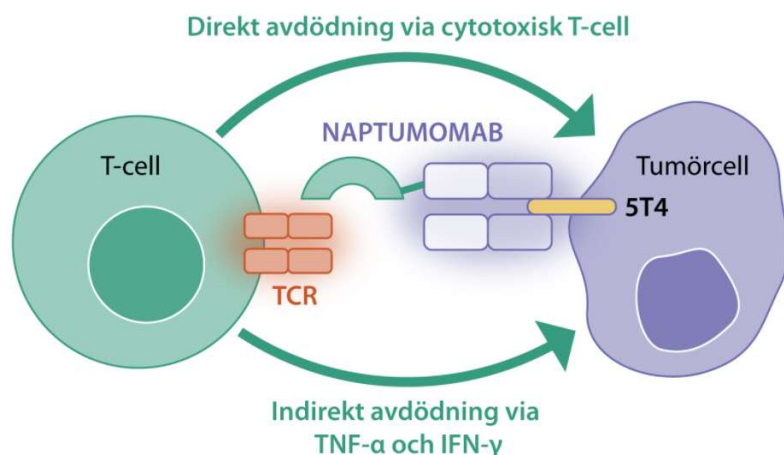
I Active Biotechs portfölj har sedan starten på 90-talet funnits projekt med benämningen tumörriktad superantigen-substans (Tumor Targeting Superantigen, TTS). Upphovet till denna teknologi går att söka hos bland andra Kabi Vitrum på sent 80-tal. Active Biotechs läkemedelskandidat naptumomab estafenatox (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, de 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 inducerad 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.

Kliniskt program för naptumomab

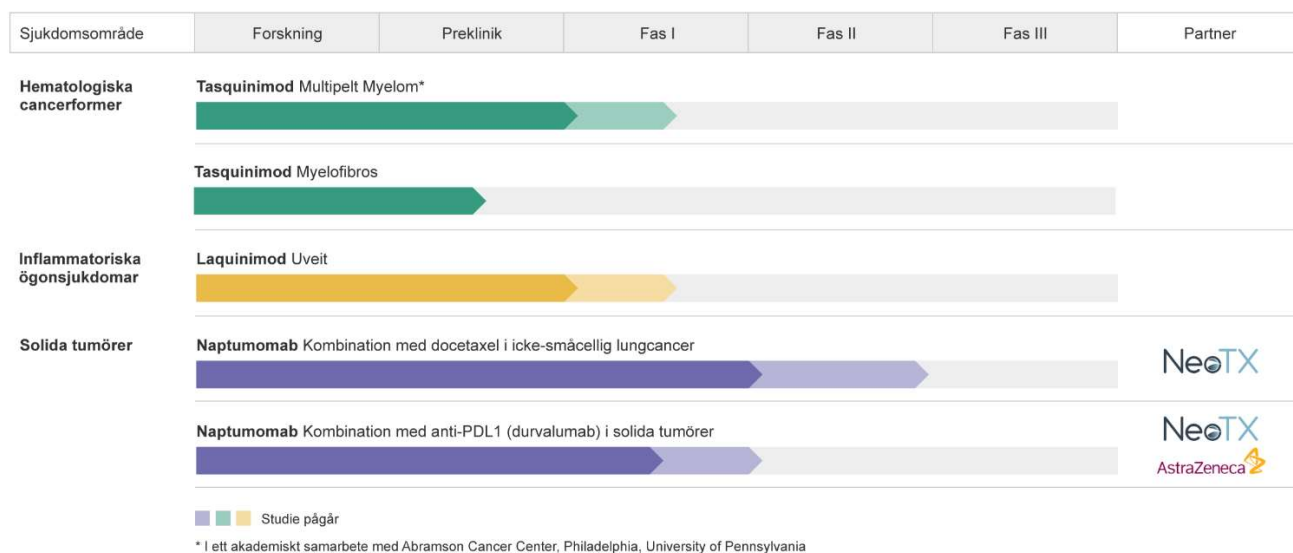
I oktober 2016 meddelade Active Biotech att man tecknat ett utvecklings- och licensavtal för naptumomab med det israeliska forskningsbolaget NeoTX Therapeutics. Enligt avtalet gavs NeoTX exklusiv rätt att globalt utveckla och kommersialisera naptumomab för behandling av olika cancerformer.

I februari 2020 tog NeoTX in 45 miljoner dollar i en serie C-runda för att kunna expandera den påbörjade fas 1b/2-studie med naptumomab. Naptumomab kombineras i den pågående fas 1b/2-studien med en PD1-antikropp, durvalumab (Imfinzi, AstraZeneca). Studien inleddes under andra halvåret 2019 och genomförs enligt ett avtal med AstraZeneca. Studien bedrivs vid tre cancerkliniker i Israel och första säkerhetsdata från studien förväntas enligt Active Biotechs prospekt redan under första halvåret i år.

Studien förväntas också att under årets första halva inleda en expansion av studien på den dosnivå som konstaterats vara maximalt tolererbar (MTD). Studien bedrivs på patienter med tumörtyper kända för högt uttryck av 5T4, t ex bröstcancer, äggstockscancer, livmoderhalscancer, bukspottkörtelcancer, njur- och urinvägscancer, mesoteliom, melanom, levercancer, prostatacancer och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Tidigare PD-1- eller PD-L1-behandling är acceptabel.

NeoTX har tagit på sig fullständigt ansvar för finansieringen av utvecklingsprogrammet. Sedan dess har NeoTX, förstärkt sin patentportfölj med en patentansökan avseende användningen av naptumomab i kombination med checkpoint-hämmare för behandling av cancer. Detta kan ge en förlängning av patentskyddet till 2036. En risk i utvecklingen av naptumomab är att patientens immunförsvar utvecklar egna antikroppar mot någon del av själva fusionsproteinet naptumomab. För att utveckla den utvecklingen kommer patienterna i den andra delen av studien att förbehandlas med en anti-CD20 antikropp.

Active Biotechs/ 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