Breddad klinisk portfölj

Helägt projekt startar fas 1-studie

Active Biotechs två helägda projekt har under det senaste kvartalet tagit tydliga steg framåt. I december meddelade bolaget att den första friska försökspersonen i fas 1-studien med ögondroppsformuleringen av laquinimod hade inkluderats. Studien bedrivs vid universitetssjukhuset i Wien och ska innehålla 42 personer. Avsikten är att utveckla laquinimod till en behandling mot en inflammatorisk ögonsjukdom, så kallad icke-infektiös uveit.

Även tasquinimod tog nyligen ett steg framåt när den andra delen i den pågående fas 1-studien startade. Tasquinimod ges här i kombination med etablerade mediciner till svårt sjuka patienter med återfall i blodcancerformen multipelt myelom.

Nya resultat radar upp sig i år

Enligt uppgifter på clinicaltrials.gov kan laquinimod-studien vara slutförd i maj-juni, vilket öppnar för att resultat från säkerhet och farmakokinetik är klara senare i år. Om resultaten tillåter, och finansiering finns på plats, räknar bolaget med att under 2023 inleda en fas 2-studie på patienter med uveit.

För tasquinimod räknar bolaget med att senare i år presentera resultat på säkerhet från kombinationsdelen. För att det ska hinnas måste rekryteringshastigheten i studien öka jämfört med 2021. Slutdata på tumörrespons lär dröja till 2023.

Finansiering av proof-of-concept

Vi räknar med att Active Biotech driver både laquinimod och tasquinimod fram till proof-of-concept i fas 2-studier under 2023-24. Kostnaden för dessa studier uppskattar vi till 250-300 miljoner SEK. Bolaget har efter det möjlighet att välja mellan licensavtal eller på nytt att vända sig till aktieägarna för att ta produkten till ett godkännande.

Nytt huvudscenario för aktien

Biotech-aktier har utvecklats svagt under den senaste sexmånadersperioden, inte minst bolag med tydligt behov av omfinansiering. Ett högre ränteläge är en faktor som slår mot förväntansvärden i framtiden och skapar en mindre riskvillig miljö.

Nya antaganden om kostnader och avkastningskrav gör att vi ser framför oss ett basscenario med ett motiverat värde på 2,2 kronor, vilket ersätter vårt tidigare scenario på 2,9 kronor. I ett mer optimistiskt scenario, där vi antar en lägre risk i projekten, tror vi att motiverat värde är 3,7 kronor.

Active Biotech

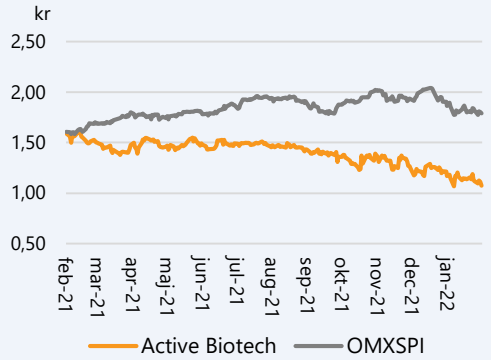
Rapportkommentar

Datum	18 februari 2022
Analytiker	Sten Westerberg

Basfakta

Bransch	Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande	Michael Shalmi
VD	Helén Tuvesson
Noteringsår	1997
Listning	Nasdaq Stockholm
Ticker	ACTI
Aktiekurs	1,1 kr
Antal aktier, milj.	218,0
Börsvärde, mkr	240
Kassa, mkr	53
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	-74	-158
Nettoresultat	-32	-49	-74	-158
Vinst per aktie	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,3 kr	-0,7 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	26	26	104	96
Nyemission	0	76	125	150
P/e-tal	neg	neg	neg	neg
Direktavkastning	0%	0%	0%	0%

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 sitt patent efter en lansering. I Active Biotechs fall har bolaget en historik av utveckling av två potenta anti-inflammatoriska och immunomodulerande preparat, laquinimod och tasquinimod, som hann nå fram till fas 3-studier innan de stoppades.

Nya indikationer har identifierats på basis av verkningsmekanism och prekliniska data. Omfattande data på substansernas säkerhet från de tidigare studier på 5 000 respektive 1 500 patienter kan göra det möjligt att tala om projekt med lägre risk än för helt nya substanser.

Tätt nyhetsflöde under 2022

Tasquinimod inledde i augusti 2020 en fas1-studie i samarbete med ett cancercenter i Philadelphia, Pennsylvania. Studien är inriktad på patienter med en typ av benmärgscancer, multipelt myelom, en sjukdom med många redan godkända läkemedel. Två av de tio patienterna i studiens första del visade på stabil sjukdom och nästa del av studien inriktar sig nu på en kombination av tasquinimod med redan godkända preparat. Vi tror att projektet kan vara färdig för utlicensiering under 2024-25.

Laquinimod utvecklas som ett anti-inflammatoriskt läkemedel mot icke-infektiös uveit, den tredje vanligaste orsaken till blindhet i världen. Vi ser en stor utvecklingspotential i detta projekt, som i bästa fall kan konkurrera med kortikosteroider om första linjens behandling. En första studie med den nya formuleringen har nyligen startat i friska frivilliga och under 2023 räknar ledningen med att påbörja en fas 2-studie. I vårt basscenario antar vi en toppförsäljning på 650 miljoner dollar.

Utöver ovanstående helägda projekt har Active Biotech också andel i ett annat cancerprojekt, naptumomab estafenatox, som drivs av forskningsbolaget NeoTX. Två kliniska studier pågår och data förväntas under första halvåret från en av dessa.

Utlicensiering 2024–2025 ett viktigt mål

Bolaget är i dagsläget inte finansierat för att ta sig igenom proof-of-concept i sina två helägda projekt. Kapitalbehovet under 2023-24 är stort, vilket återspeglar sig i dagens låga värdering. Vårt huvudscenario innefattar utlicensiering av båda projekten under 2024–25, vilket vi anser motiverar ett värde på 2,2 kronor per aktie. Med mer optimistiskt antagande om projektens risker, baserat på molekylernas omfattande tidigare dokumentation, ser vi en betydligt större uppsida på 3,7 kronor per aktie.

Ögondroppar startar studie

Bolagets första kliniska studie med laquinimod som en ögondroppsformulering inleddes i december vid universitetssjukhuset i Wien. Studien förväntas inkludera 42 friska frivilliga och kan, enligt clinicaltrials.gov, vara slutförd i maj-juni i år. Planen är att utveckla laquinimod ögondropp till en behandling av en särskild form av uveit, ett inflammatoriskt tillstånd i ögats druvhinna.

Studien inkluderar manliga försökspersoner i åldern 18–35 år och den avslutande delen är randomiserad och dubbel-blindad för att varken försöksperson eller behandlande part ska veta om placebo eller aktiv substans ges. I den första delen av studien, som omfattar 28 deltagare, ges en enstaka dos, så kallad single-ascendent doses (SAD), på fyra olika planerade dosnivåer.

I den avslutande delen av studien ska ytterligare 14 försökspersoner testas med daglig behandling på högsta tolererad dosnivå, multiple-ascending doses (MAD), under en period av 14 dagar. Den primära målsättningen är att registrera biverkningar fram till dag 7 efter behandlingens avslut. Bland sekundära målsättningar märks en rad mätningar av bland annat synskärpa, vävnadspåverkan på ögat och farmakokinetiska mått.

Första resultat möjligt senare i år

Vi spekulerar i att ett första resultat från fas 1-studien kan publiceras under andra halvan av 2022, även om det förutsätter en relativt snabb rekrytering av försökspersoner. Baserat på denna studie hoppas bolaget sedan ha tillräckligt underlag för att bestämma en maximalt tolererbar dos (MTD) att använda i en ny studie på patienter som lider av icke-infektiös uveit. Denna fas 2-studie skulle i så fall kunna inledas under nästa år, förutsatt att finansiering då finns på plats. Ögondroppsformuleringen av laquinimod är i våra ögon ett innovativt projekt som över tiden kan få stor betydelse för aktiens värdeutveckling då det inriktar sig mot ett område med tydligt medicinskt behov.

Bolaget har tidigare kommunicerat att man valt att inte gå vidare med ett separat fas 2-program för kapselformuleringen av laquinimod. I stället ska, om allt går vägen för ögondropparna i fas 1, en fas 2-studie testa både ögondropp och kapsel.

Potential för första linjens behandling

Laquinimod-projektet befinner sig i ett tidigt utvecklingsskede men kan ändå vara på väg mot en positionering som första linjens behandling av icke-infektiös inflammation i ögats bakre delar (uveit). Uveit är en sällsynt sjukdom som dagsläget behandlas med kortikosteroider i första linjens behandling, i senare skede även med antikroppen Humira eller andra immunsuppressiva medel. En ögondroppsformulering som kan visa liknande anti-inflammatorisk effekt som kortikosteroider kan över tiden nå en plats i första linjens behandling av icke-infektiös uveit.

Tasquinimod testas i kombination

Tasquinimod-projektet befinner sig sedan augusti 2020 i en fas 1b/2a-studie på patienter med blodcancerformen multipelt myelom. Som ofta är fallet med tidiga cancerstudier, drog rekryteringen av de tio patienterna i den så kallade A-delen ut på tiden och ett första resultat kunde presenteras i oktober förra året. Nyligen meddelade bolaget att behandling av den första patienten av de upp till totalt 24 som ska utgöra den andra och avslutande delen (B1 och B2) har påbörjat sin behandling.

I B-delen ska tasquinimod kombineras med de godkända preparaten ixazomib, lenalidomid, and dexametasone, den så kallade IRd-kombinationen, en vanlig kombination i andra eller tredje linjens behandling av återfall i multipelt myelom. I B1-delen ska 12 patienter testas med kombinationen och stigande doser av tasquinimod, varefter ytterligare 12 patienter kommer att testas i B2-delen på den högsta dosen som visar sig vara tolererad i B1-delen. B1-delens patienter startar på 0,25 mg per dag under en vecka och målsättningen är att nå upp till 1 mg, där B2-delen kan ta vid.

Första resultat från säkerhet förväntas under H2

I denna typ av kombinationsstudier med starka cancerpreparat sätts fokus på att de ofta svårt sjuka patientens säkerhet inte riskeras. Bolaget räknar med att kunna presentera säkerhetsdata från B1-delen under årets andra halva.

För att det schemat ska hålla måste B1-delens tolv patienter rekryteras snabbare än de tio patienterna i A-delen, som pågick under 14 månader innan säkerhetsdata kunde presenteras. Denna planering kan verka optimistisk, men stödjer sig på att patienterna i A-delen var en 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 en monoterapi-del än till kombinationsdelen.

I A-delen fastställdes 1 mg/dag som tolererad dos efter en första vecka inledande medicinering med 0,5 mg/dag. Första veckans förbehandling är en säkerhetsåtgärd för att minska risken för biverkningar, ett tillvägagångssätt som påminner om tidigare studier med tasquinimod.

Under B-delen finns en förhoppning att tasquinimods verkningsmekanism ska komplettera och förstärka effekten av de andra tre preparaten i kombinationen. Tasquinimods verkningsmekanik beskrivs som dubbel, dels som förstärkande av immunceller i benmärgen, dels som hämmande av tillväxten för blodkärl kring tumören.

Effekt signal från B-delen trolig först 2023

I A-delen testades de tio patienterna på tasquinimod monoterapi. Två av dem svarade genom att visa längre än förväntad stabil sjukdom,

alltså att tumörvolymen inte växte under tasquinimod-behandlingen. Ingen objektiv tumörrespons kunde dock uppmätas. 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 tungt medicinerad patientgrupp.

Vi spekulerar i att bolaget inte hinner presentera effektdata från den mest intressanta B2-delen i år utan först under 2023. Sannolikt bör projektet under B2-delen uppvisa någon form av objektiv tumörrespons för att bedömas fortsatt intressant. Studien genomförs i samarbete med en cancerklinik i USA, Abramson Cancer Center, och University of Pennsylvania.

Nytt avtal om annan benmärgscancer

Active Biotech meddelade i onsdags att bolaget har köpt rättigheterna till tasquinimod för behandling av en ovanlig benmärgscancer, myelofibros (MF). Avtalet, som görs med Oncode Institute i Holland, specificerar att Active Biotech ska betala milstolpar efter ett marknadsgodkännande och en låg ensiffrig royalty på försäljningen. I gengäld ska Oncode Institute stå för finansieringen av en första klinisk studie av tasquinimod i MF under 2022-23.

Användning av tasquinimod mot myelofibros (MF) 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 PMF i musmodeller och linjer med humana celler. Tesen i artikeln är att blockering av det proinflammatoriska S100A9-proteinet, en så kallad alarmin, kan stoppa utvecklingen av primär myelofibros. Tasqunimod är en potent blockerare av detta protein och hindrar att alarmin binder vid och aktiverar pro-inflammatoriska receptor.

I studien hade forskarna köpt tasquinimod från det brittiska biokemiföretag Biorbyt, vilket är möjligt eftersom substanspatentet, som innehades av Active Biotech, löpte ut 2019. Active Biotech har sedan tidigare ett patent på rättigheterna till en behandlingsmetod med tasquinimod på multipelt myelom och en patentansökan som skyddar användningen av tasquinimod i kombination med standard terapier, men breddar med avtalet förra veckan sina möjligheter inom fler typer av benmärgscancer.

MF är en sällsynt form av blodcancer 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). För närvarande finns det inga godkända terapier som skulle upphäva benmärgsfibros vid MF.

Nya marknader för tasquinimod

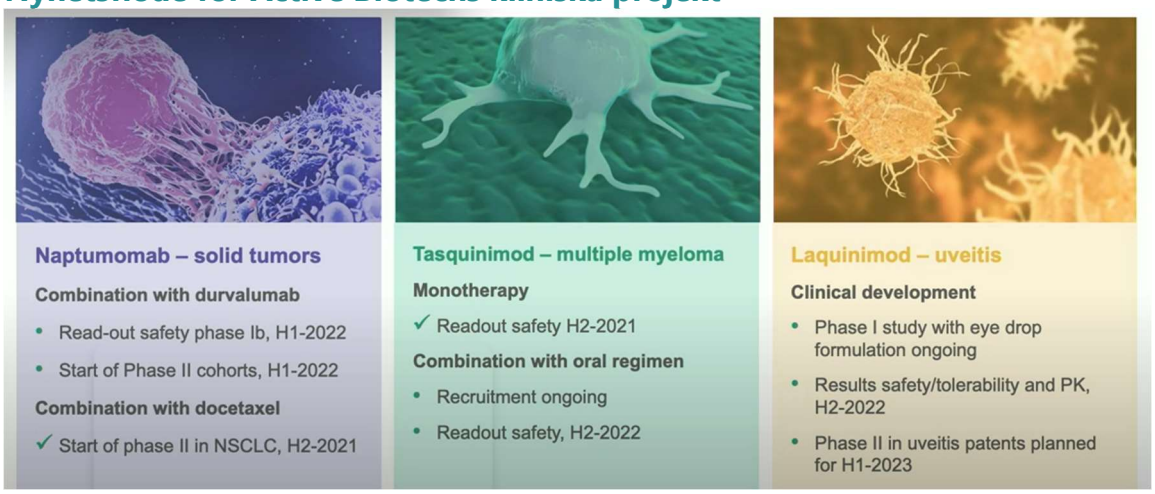
Avtalet med Oncode Institute om rättigheterna till myelofibros (MF) följer på det abstrakt som forskare från Dresdens universitetssjukhus presenterade i december på American Society of Hematology. I deras

försök på cellinjer från patienter med en annan typ av hematologisk sjukdom, myelodysplastiskt syndrom (MDS), visade tasquinimod också effekt som tyder på att tasquinimod potentiellt skulle kunna användas för behandling av MDS. MDS drabbar främst äldre människor och kan också leda till insjuknande i den allvarliga blodcancerformen akut myeloisk leukemi (AML). Både MF och MDS utgör två intressanta nya möjligheter för bolaget.

NAP-projektet visar nya data

Active Biotechs tredje projekt i den klinisk portföljen, naptumomab estafenatox, finansieras helt av partnern NeoTX. NeoTX förväntas under årets första halva presentera säkerhetsdata från en av bolagets två kliniska studier och starta fas 2-delen i samma studie. Det gäller den studie som tittar på kombinationen av NAP och AstraZenecas PD-L1 hämmare durvalumab.

Nyhetsflöde för Active Biotechs kliniska projekt



Källa: Active Biotech

Diskussion om scenario och risker

Att ha en stark uppfattning om värdet på bolag som inte har full finansiering av sina projekt är svårt. Forskningsbolag av Active Biotechs typ har fått se sina kurser pressas under det senaste halvåret och till en del tror vi att denna utveckling hänger samman med ökade avkastningskrav i spåren av stigande räntor. Stigande räntor slår mot förväntasvärden från intäkter i framtiden och påverkar investerarnas riskvillighet i kapitalanskaffningar.

I denna rapport inför vi två olika scenarion i värderingen av Active Biotech. Vårt första scenario, basscenariot, baserar sig på att bolaget når ett licensavtal för tasquinimod under 2024. I detta scenario räknar vi med att bolaget behöver finansiera sina två projekt vid ytterligare ett tillfälle. Det sammanlagda kapitalbehovet uppskattar vi till 250-300 miljoner SEK, varav vi antar att 125 miljoner SEK tas in under detta år för att tillåta start av fas 2-studie med laquinimod under första halvan 2023. Dessa summor ska jämföras med bolagets nuvarande börsvärde på 250 miljoner SEK.

Active Biotech skriver i sin rapport att man räknar med att nuvarande kassa på 53 miljoner SEK räcker in i 2023, vilket förvånar oss med tanke på att underskottet 2021 var 49 miljoner kronor. Med två kliniska studier som rekryterar betydligt fler patienter under 2022 är det rimligt att räkna med högre kassaförbrukning under 2022 än 2021. Alternativet till en större kapitalisering under 2022 kan vara att genomföra en licensaffär men det riskerar att bli en mindre fördelaktig affär i det tidiga skede som projektet befinner sig i.

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		325		10%	24%	1 478	15%
Naptumomab		290		11%	25%	1 494	15%
Summa	2,2	929	415				

**) 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

Vårt motiverade värde på 2,2 kronor i som huvudscenario ersätter det tidigare 2,9 kronor. Bakom sänkningen ligger antaganden om högre kostnader för att nå proof-of-concept i fas 2 samt ett höjt avkastningskrav. Vi räknar på LOA (likelihood of approval) på 10-12 procent för alla tre projekten, vilket är en höjning för tasquinimod (tidigare 8 procent). Det motiverade värdet i huvudscenariot baserar sig på att rättigheterna till tasquinimod säljs under 2024-25 och till laquinimod under 2025 efter att projekten har uppnått proof-of-concept i fas 2.

I ett mer optimistiskt scenario tar vi ännu tydligare fasta på att risknivån i projekten är lägre tack vare de omfattande kliniska prövningar som molekylerna genomgått i tidigare prövningar på andra indikationer. Vi sätter LOA till 16 resp. 15 procent för laquinimod och tasquinimod, men behåller tills vidare 11 procent för naptumomab. Vi fortsätter att anta att licensavtal tecknas efter proof-of-concept 2024-25 och ser då ett motiverat för aktien på 3,7 kronor.

Summering av projektvärden i optimistiskt scenario

	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		472		16%	36%	650	15%
Tasquinimod		774		15%	29%	1 478	15%
Naptumomab		290		11%	25%	1 494	15%
Summa	3,7	1 536	415				

**) 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

Lågt värderad biotech-aktie

Vår uppfattning är att Active Biotech erbjuder en mycket intressant risk-reward på nuvarande kurs runt 1,1 SEK per aktie. Höjningen av avkastningskravet till 15 procent är främst en följd av högre räntor, men också den uppfattningen att bolag med stora 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 250 miljoner kronor, men inser också att det kan finnas mer ekonomiska lösningar, t ex i samarbete med akademiska institutioner.

Möjliga risker för sämre utveckling för aktien

Risken för att våra antaganden är för optimistiska kan summeras på det för forskningsbolag vanliga sättet: dyrare studier än beräknat, osäkra immaterialrättsliga förhållanden, otillräcklig klinisk effekt i fas 2-studierna, även om säkerhetsdata i fas 1 ser goda ut. Säkerheten för droppformuleringen av laquinimod är ännu inte dokumenterad på människa, vilket däremot kapselformuleringen är.

Skulle laquinimod-projektet inte visa tillfredställande säkerhet i fas 1-studien kommer aktien att falla ytterligare, möjligen till nivåer runt 80 öre, även om vi anser att nuvarande värdering inte på långa vägar har intecknat potentialen för projektet. Ett kursfall skulle ytterligare försvåra finansieringen av en fas 2-studie för tasquinimod. En motsvarande eller värre reaktion skulle följa på negativa effektdata på tasquinimod i B2-delen, även om det projektet har ytterligare måltavlor att sikta mot inom området hematologiska sjukdomar.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod		**2021**	**2022p**	**2023p**	**2024p**	**2025p**	**2026p**	**2027p**	**2028p**	**2033p**
Utvecklingskostnader, Mkr		12	32	70	69					
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		-15	-26	-48	-10	108	0	93	39	83
Nuvärdesjust, SEKm	**15%**					61	0	39	14	12
Nuvärde 2022, SEKm	**314**									
Utspätt per aktie	**0,8**									
Antal aktier, mln	415	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	40	136				
Försäljning, USDm								**230**	**464**	**1 463**
Antal patienter, målmarknad								*350 000*	*350 000*	*350 000*
Antagen andel								*1%*	*2%*	*6%*
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	146
Sannolikhet för godkänt	**10%**									
Riskjustering		***100%***	***90%***	***90%***	***24%***	***24%***	***10%***	***10%***	***10%***	***10%***
Riskjust intäkter, SEKm				0	66	164	0	133	43	136
Nuvärdesjust, SEKm	**15%**			-86	43	92	0	56	16	24
Nuvärde 2022, SEKm	**419**									
Utspätt per aktie	**1,0**									
Antal aktier, mln	415	efter nyemissioner 2022 och 2023 för att finansiera utvecklingsprogrammen till 2025								
Nuvarande antal aktier, mln	218									

Napotumomab		**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	0
Royalty, USDm	**11%**					21	43	65	88	161
Totala intäker, USDm		0	0	7	17	46	43	86	88	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	72	133
Nuvärdesjust, SEKm	**15%**	0	0	5	9	22	17	30	26	24
Nuvärde 2021, SEKm	**290**									
Utsätt per aktie	**0,9**									
Antal aktier, mln	332									
Nuvarande antal aktier, mln	218									

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, monocyter 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 uppnåtts 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]

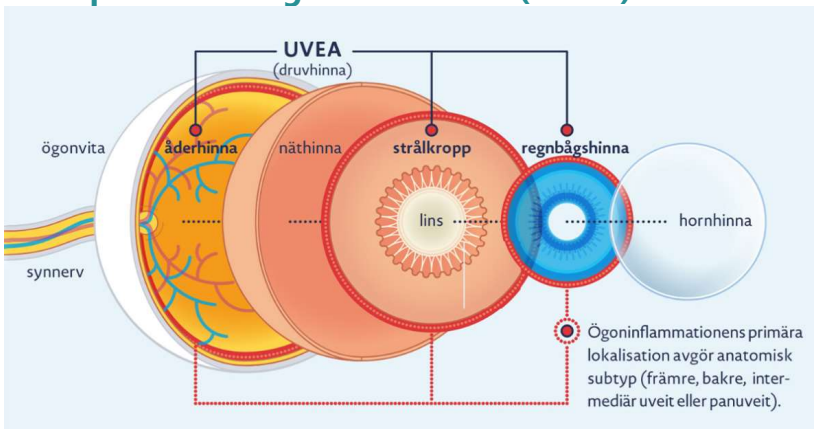
Bakgrund till sjukdomen icke-infektiös uveit

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,

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

den optiska synnerven och ögats glaskropp. Sjukdomen kan ge dimsyn eller nedsatt syn, ögat blir rött och värker, man blir ljuskänslig 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.

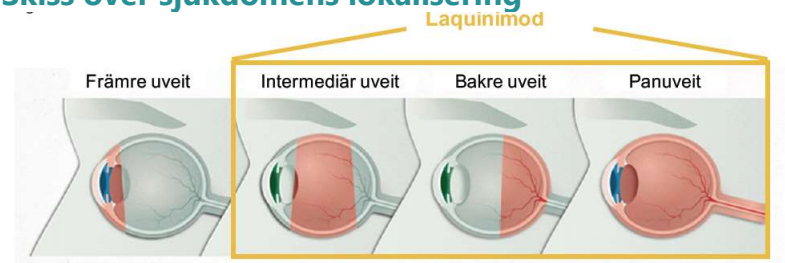
Principskiss över ögats druvhinna (uvean)



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 västvärlden[2]. 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.

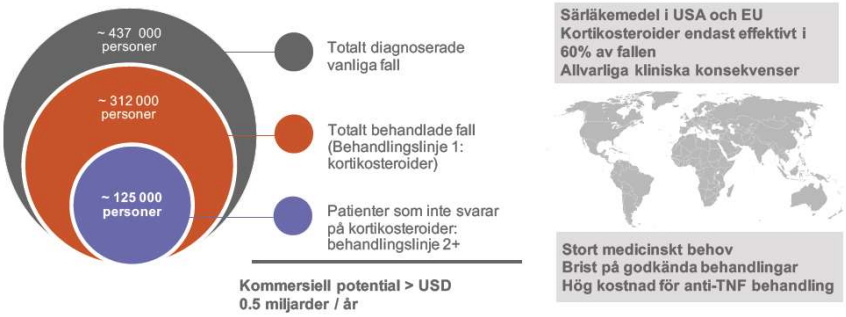
Andra utvecklingsprogram inom icke-infektiös uveit

Eli Lilly	Fas 3	Baricitinib	JAK1-2 inhibitor	
Affibody	Fas 2	ABY-035	IL-17A inhibitor	
Eyevensys	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-ϒ/IL-17	

Källa: clinicaltrials.gov

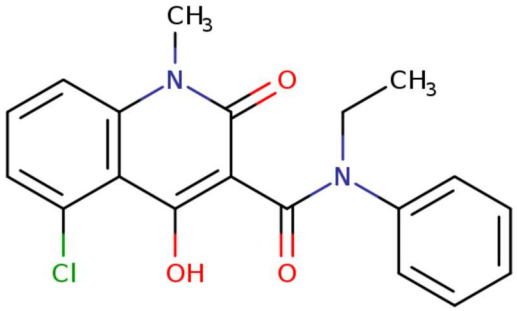
Den marknad som laquinimod primärt är avsedd för är de ca 40 procent av de patienter som behandlas med kortikosteroider men inte svarar uthålligt på behandlingen (se diagram nedan), ett slags andra linjens behandling. Denna population utgörs av ca 125 000 patienter på de sju största marknaden i världen (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

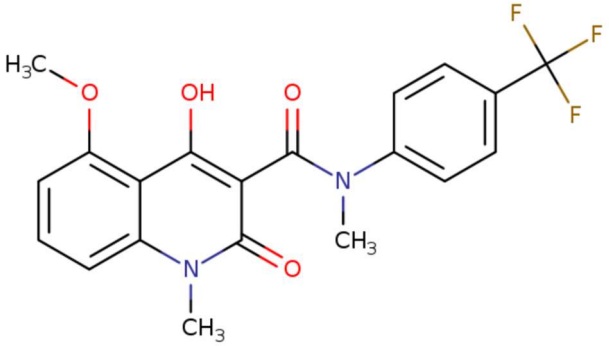


Källa: Active Biotech

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 tumörupprätthålande 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.

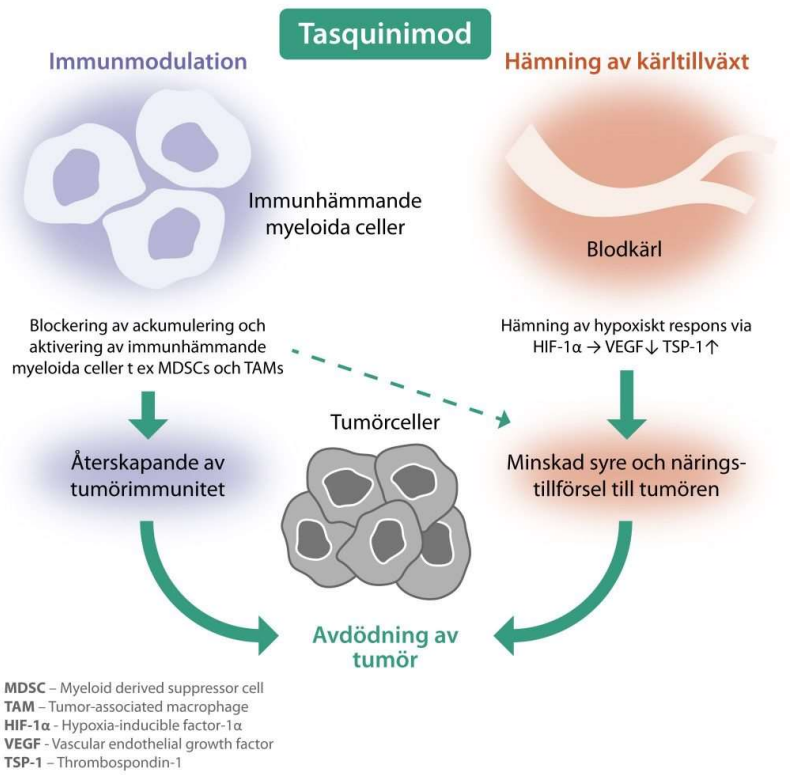
Skiss över tasquinimods kemiska struktur



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 patenen har en skyddstid som löper till år 2035.

En ny patentansökan publicerades nyligen och skyddar användning av tasquinimod i kombination med standardterapier 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 särläkemedel som FDA har beviljat på den amerikanska marknaden. För att kvalificera sig för särläkemedelsstatus 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 särläkemedel 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 särläkemedel 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 särläkemedel.

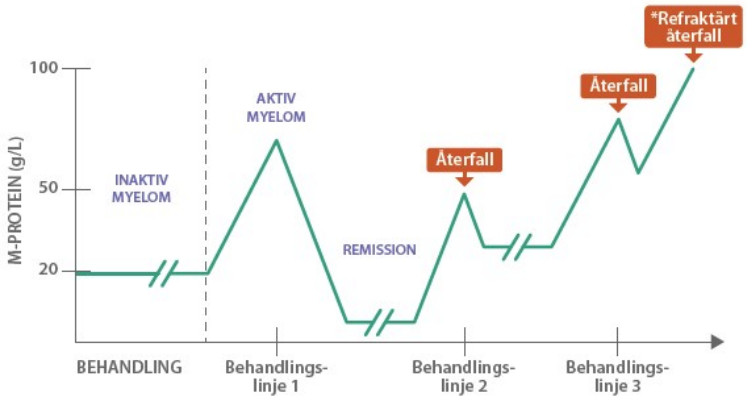
Det finns också regler som införts av regulatoriska myndigheter i syfte att påskynda läkemedelsutvecklingsprocessen samt ge patienter med allvarliga, sällsynta sjukdomar med stort medicinskt behov snabbare tillgång till nya behandlingsmetoder. För tasquinimod finns t ex möjlighet att nå ett snabbare 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 blodcancer 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

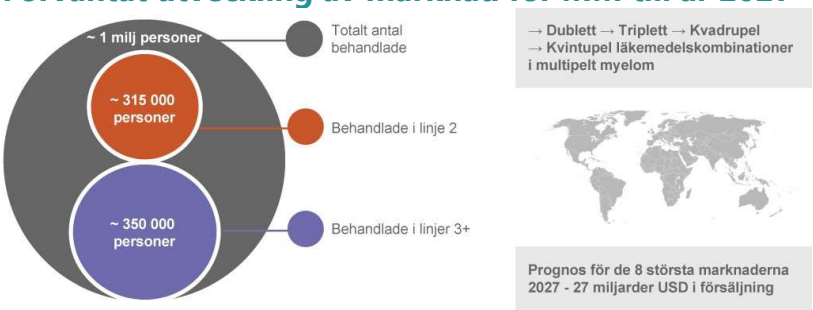


* Förväntad överlevnad ~9 månader
Källa: Gandhi et al., Leukemia 2019

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

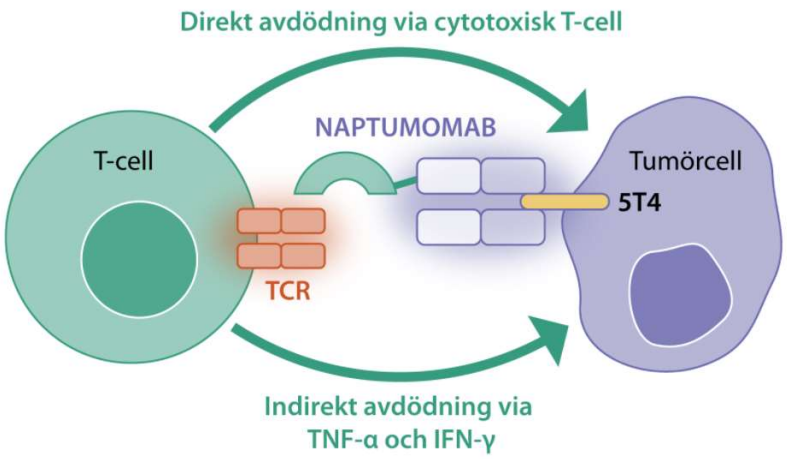
I Active Biotechs portfölj har sedan starten på 90-talet funnits projekt med benämningen tumörriktad superantigen-substans (Tumor Targeting Superantigen, TTS). Upphovet till denna teknologi går att söka hos bland andra Kabi Vitrum på sent 80-tal. Active Biotechs läkemedelskandidat naptumomab estafenatox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

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 immunsvar 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 immunsvar till ett uthålligt och långvarigt antibakteriellt immunsvar.

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.

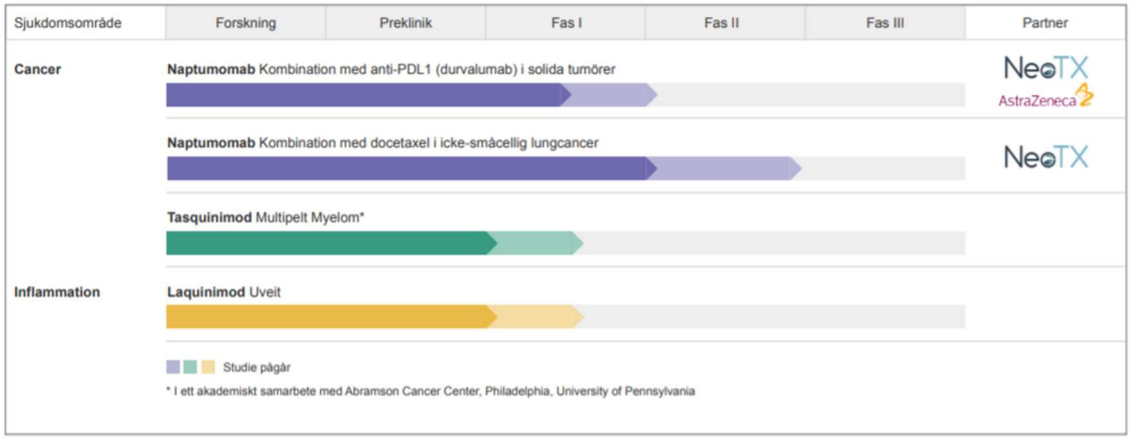
I februari 2020 tog NeoTX in 45 miljoner dollar i en serie C-runda för att kunna expandera den påbörjade fas 1b/2-studie med naptumomab. Naptumomab kombineras i den pågående fas 1b/2-studien med en PD1-antikropp, durvalumab (Imfinzi, AstraZeneca). Studien inleddes under andra halvåret 2019 och genomförs 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.

I oktober 2021 meddelar Active Biotech och NeoTX att den första patienten har rekryterats i den kliniska fas IIa-studien med naptumomab estafenatox i kombination med docetaxel i patienter med lungcancer.

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 utvika 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