

Siktet inställt på nya mål

Starka substanser får nytt liv

Active Biotech har radat upp en produktportfölj av tre substanser som just har inlett eller är på väg att starta kliniska studier. Alla tre substansen har kraftfulla verkningsmekanismer som kartlagts på flera tusen patienter i tidigare, numera nedlagda utvecklingsprogram. Denna profil borgar för att risken för obehagliga överraskningar inom säkerhetsområdet under de inledande kliniska faserna bör vara lägre än för en helt ny substans.

Denna typ av återanvändning av kliniska data, så kallad *drug repurposing*, är en strategi som blivit allt vanligare inom läkemedelsindustrin. Väldokumenterade äldre substanser med avsaknad av substanspatent kan på nytt locka investerare när nya indikationer skyddas med så kallade metodpatent, *method of treatment patents*.

Avriskade projekt i tidigt skede

Ett av projekten, laquinimod, förbereds inför start av kliniska prövningar på patienter med en sällsynt ögonsjukdom, icke-infektiös uveit. Projektet tar med sig säkerhetsdata på över 5 000 patienter från det program som Teva drev med laquinimod på patienter med multipel skleros. Den nya indikationen, icke-infektiös uveit, har sär-läkemedelspotential och ett tydligt medicinskt behov. För tasquinimod, med säkerhetsdata från mer än 1 500 patienter med prostatacancer, har ett nytt kliniskt program startat inom blodcancerformen multipelt myelom, en aggressiv cancerform där nya verkningsmekanismer är efterfrågade.

Tydlig uppsida i aktien från låga nivåer

Bolagets tredje tillgång, naptumomab estafenatox, finansieras helt av partnern och forskningsbolaget NeoTX. Redan under detta kvartal förväntat vi oss första säkerhetsdata från projektet, som är ett fusionsprotein mot solida tumörer. Tillsammans kan de tre projekten generera flera potentiellt kursdrivande händelser under perioden 2021–22 och vända en svag kursutveckling för Active Biotech-aktien. Vi ser ett motiverat värde på 2,9 kronor per aktie, dubbla värderingen mot i dagsläget, förutsatt att bolaget lyckas finansiera fas 2-studier av sina båda interna projekt.

Active Biotech

Initiationsanalys

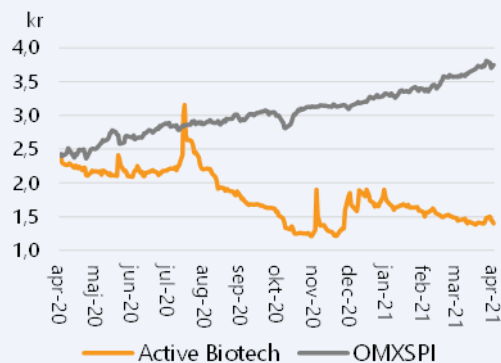
Datum 26 april 2021
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Michael Shalmi
VD Helén Tuvešson
Noteringsår 1997
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACTI
Aktiekurs 1,42 kr
Antal aktier, milj. 217,8
Börsvärde, mkr 309
Kassa 2021, mkr 55

Webbplats www.activebiotech.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2019	2020	2021p	2022p
Omsättning	8,4	6,7	0,0	0,0
Operativa kostnader	-41	-39	-47	-62
Nettoresultat	-34	-32	-47	-62
Vinst per aktie	-0,4 kr	-0,2 kr	-0,2 kr	-0,3 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	60	26	55	243
Nyemission	1	0	76	250
P/e-tal	neg	neg	neg	neg
Direktavkastning	0%	0%	0%	0%

Källa: Bolaget, Analysguiden

Investeringstes

Återanvändning av kliniska data

Inom läkemedelsindustrin har *drug repurposing*, återanvändning av äldre läkemedel, utvecklats till en strategi för att utsträcka livslängden på starka läkemedel som antingen misslyckats i tidigare kliniska försök eller förlorat sitt substanspatent efter en lansering. I Active Biotechs fall har bolaget en historik med utveckling av två potenta anti-inflammatoriska och immunomodulerande preparat som inte nått ända fram till godkännande efter fas 3-studier.

I februari 2020 meddelade bolaget ny inriktning på sin verksamhet och i början av detta år emitterade bolaget nya aktier för att på nytt ta de båda substanserna laquinimod och tasquinimod till kliniska prövningar på människa. Nya indikationer har identifierats på basis av verkningsmekanism och lovande prekliniska data. Omfattande data på substansernas säkerhet från tidigare kliniska studier på 5 000 respektive 1 500 patienter gör det rimligt att tala om avriskade projekt, alltså projekt med bättre chans att klara de tidiga delarna av den kliniska utvecklingen.

Immunomodulation och cancer fortsatt i fokus

Tasquinimod har redan inlett en fas 1b-studie i samarbete med ett cancercenter i Pennsylvania. Studien är inriktad på patienter med en blodcancer, multipelt myelom, och redan under årets andra halva förväntas data på säkerhet. Substansen utmärker sig med en annorlunda profil jämfört med dagens godkända preparat och vi ser en försäljningspotential på närmare två miljarder dollar.

Laquinimod utvecklas som ett anti-inflammatoriskt, immunomodulerande läkemedel mot en ögonsjukdom, icke-infektiös uveit, den tredje vanligaste orsaken till blindhet i världen. Projektet kommer att ta den största delen av kassan i anspråk under 2021–22 och första kliniska data väntas under nästa år. Vi antar tills vidare en toppförsäljning på 650 miljoner dollar i ett konservativt scenario. Utöver ovanstående helägda projekt har Active Biotech också andel i ett cancerprojekt, naptumomab estafenatox, som drivs av det israeliska forskningsbolaget NeoTX Therapeutics.

Utlicensiering 2023–2025 ett möjligt mål

I vår värdering av bolaget antar vi att de båda helägda projekten kan vara färdiga att försälja 2023–25. Tasquinimod bör stå först på tur om fas 2a-datan är positiv. Med normala antaganden om ett positivt utfall och en nyemission 2022 tror vi att aktien kan fördubblas i värde till 2,9 svenska kronor per aktie fram till utgången 2022.

Omfattande plattform med anor

Active Biotech har ett långt förflutet som forskningsbolag på Stockholmsbörsen och aktien har under korta perioder handlats över 100 kronor. Sedan 2014–15 befinner sig bolaget i en fas av omprioritering och antalet anställda har gått från ca 80 inom forsknings och utveckling år 2012 till 8 per utgången av 2020. Bolagets historia går tillbaka till Pharmacias forskningsverksamhet i Lund som förvärvades 1998 av Active Biotech efter Pharmacias fusion med Upjohn.

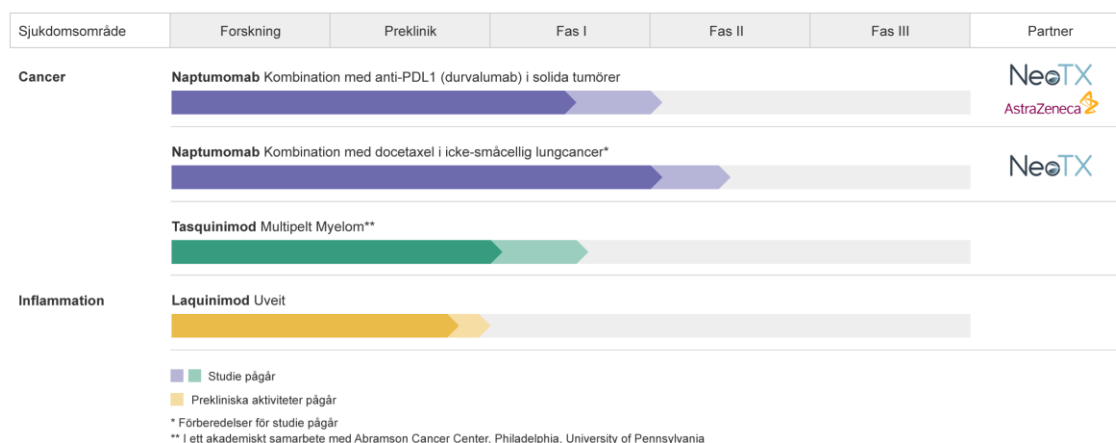
Köpet inkluderade forskningsanläggning, som senare har avyttrats, personal och forskningsprojekt samt de därtill kopplade patentportföljerna. Dessa patentportföljer kan sägas fortfarande utgöra bolagets plattform, där alla tre kliniska projekt, som nu bedrivs, går tillbaka på forskning inom Pharmacia på 80- och 90-talet.

Tre projekt på väg mot nya data

De tre projekt i Active Biotech som i dagsläget har finansiering för att starta eller fortsätta kliniska prövningar är småmolekylerna laquinimod och tasquinimod samt det utlicensierade fusionsproteinet naptumomab.

Bolaget återtog under 2018 rättigheterna avseende laquinimod från den tidigare samarbetspartnern Teva, som efter ett bakslag i utvecklandet av substansen mot Huntingtons sjukdom beslöt avsluta den klinisk utvecklingen av laquinimod. Teva hade då ägt rättigheterna till laquinimod sedan 2004. Fokus i utvecklingen för laquinimod är numera inriktat mot en sällsynt inflammatorisk ögonsjukdom, icke-infektiös uveit.

Bolagets kliniska forskningsportfölj och partner



Källa: Active Biotech

Nästa viktiga projekt i Active Biotech, tasquinimod, befann sig 2015 i en fas 3-studie på prostatacancer, när samarbetspartnern Ipsen SA och Active Biotech tillsammans bedömde att den kliniska effekten

inte var tillräckligt stark för att gå vidare och ansöka om godkännande av substansen. Samarbetet med Ipsen avbröts och Active Biotech meddelade kort efteråt att bolaget fått patent för tasquinimod för behandling av en annan cancerform, den hematologiska cancerformen multipelt myelom, som numera är projektets fokus.

Det tredje projektet är naptumomab estafenatox, ett så kallat fusionsprotein, eller konjugat av ett antikroppsfragment och ett bakteriellt antigen. Projektet sålde 2016 till det israeliska forskningsbolaget NeoTX Therapeutics. Försäljningen följde efter att Active Biotech misslyckats att upprepa lovande data på naptumomab i en fas 2/3-studie på patienter med njurcellscancer. I september 2019 inledde NeoTX en finansierad fas 1b/2-studie av proteinet i kombination med det godkända preparatet Imfinzi (AstraZeneca, durvalumab). NeoTX planerar även en fas 2-studien med naptumomab i kombination med det äldre cellgiftet doxetaxel.

Nyemission tillåter omstart

Efter en strategisk översyn av bolagets tillgångar under 2020 beslutade styrelsen i Active Biotech att inrikta verksamheten på att utnyttja bolagets kunskap om kroppens immunförsvar för att utveckla läkemedel inom sjukdomsområden med ett stort medicinskt behov för att skapa attraktiv avkastning för aktieägarna. En nyemission av 72 miljoner nya aktier till kurs 1,05 har gett bolaget utrymmet att fortsätta en omstart för de två projekt som saknade finansiering att drivas vidare i kliniska prövningar.

Flera viktiga milstolpar i närtid

	2020	2021 H1	2021 H2	2022 H1	2022 H2	2023
TASQUINIMOD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fas Ib/Ia Första patient doserad ✓ Akademiskt partnerskap med Abramson Cancer Center 		<ul style="list-style-type: none"> Fas Ib/Ia-mono Avläsning – säkerhet Start MTD expansion 	<ul style="list-style-type: none"> Fas Ib/Ia-kombination Avläsning – säkerhet 	<ul style="list-style-type: none"> Fas Ib/Ia-mono Avläsning- prelim. respons Fas Ib/Ia-kombination Start expansion-kohort 	<ul style="list-style-type: none"> Fas Ib-mono: Start
LAQUINIMOD		Tillkännagivande av akademiskt partnerskap	<ul style="list-style-type: none"> Fas I-oral: Start Fas I-ögonformulering Start 		<ul style="list-style-type: none"> Fas I-ögonformulering Avläsning – säkerhet 	<ul style="list-style-type: none"> Fas I-oral Avläsning - proof-of-principle
NAPTUMOMAB		<ul style="list-style-type: none"> Fas Ib Avläsning - säkerhet Start maximal tolererad dos-kohortexpansion 	<ul style="list-style-type: none"> Fas II-kall tumör Start indikationskohorter Fas II-NSCLC Start 	<ul style="list-style-type: none"> Fas Ib MTD kohort: Avläsning – säkerhet och preliminär effekt 		<ul style="list-style-type: none"> Fas II-kall tumör Avläsning - säkerhet Fas II-NSCLC Avläsning - säkerhet

Pågående och planerade kliniska studier kan påverkas av COVID-19. Uppdateringar tillhandahålls vid behov. Kall tumör – dålig respons med enbart checkpoint-hämmare, NSCLC – icke-småcellig lungcancer

Källa: Active Biotech

I schemat ovan visar bolaget de olika milstolpar som i varierande grad bör ha effekt på aktiekursen under den kommande tvåårsperioden. I

närtid pekar vi särskilt på den första avläsning av säkerhet som ska göras i fas 1b-studie som NeoTX finansierar för naptumomab. Men även ett avtal med en akademisk institution om samarbete under utvecklandet av laquinimod kan sätta strålkastaren på potentialen i detta projekt. Under årets andra halva kommer Active Biotech också att ha data på säkerhet för tasquinimod i behandling av patienter med multipelt myelom samt påbörja sitt nya kliniska program för laquinimod.

Tasquinimod har av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA tilldelats status som sär-läkemedel, en förmån som ger marknadsexklusivitet inom det området där medlet godkänns under sju år efter lansering. I USA följer även vissa skattemässiga incitament på investeringar i den kliniska forskningen.

Laquinimod mot ögoninflammation

Laquinimod är ett immunomodulerande, anti-inflammatoriskt preparat inom gruppen av quinoliner, som verkar genom modulering av myeloida immunceller, alltså immunceller som alstras av benmärgen. Bland denna celltyp märks flera celler med stor betydelse för immunförsvaret, t ex dendritiska celler, monocytter och makrofager. Laquinimod utvecklades tidigare 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 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 hade 2014 efter Tevas färdigställande av två fas 3-studier på patienter med multipel skleros gjort bedömningen att den nytta som substansen uppvisade i 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 antiinflammatoriska verkningsmekanism är inte helt klarlagd i människa. Studier på möss visar att laquinimod påverkar det medfödda immunförsvaret via aktivering 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 att reagera med ett mindre kraftigt immunsvaret på vad som är kroppseget.

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 mänsklig och djurisk vävnad har bland annat visat att receptorn spelar en viktig roll både under ögats framväxt i fostret och under ögats utveckling i vuxna år.¹

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

Nytt kliniskt program startar i år

Active Biotech har beslutat att återuppta den kliniska utvecklingen av laquinimod med en klinisk fas 2-studie med orala laquinimod-kapslar, som väntas starta under andra halva i år efter att bolaget i närtid inlett ett akademiskt samarbete med en ännu ej namngiven institution. En ny ögondroppsförmulering av laquinimod har tagits fram i samarbete med Leukocare AG, ett bolag specialiserat på läkemedelsförmulering. För denna beredning behöver dokumentationen kompletteras med en preklinisk säkerhetsstudie innan den kan testas i en klinisk fas 1-säkerhetsstudie.

Vi bedömer att risken för detta projekt är mindre i fas 1 än för de flesta andra läkemedelsprövningar med tanke på att säkerheten hos laquinimod redan är kartlagd i tester på mer än 5 000 patienter i det tidigare utvecklingsprogrammet som leddes av Teva. Det nya programmet för laquinimod inriktar sig mot behandling av patienter med icke-infektiös uveit, en ovanlig inflammatorisk sjukdom i ögat, som riskerar att göra patienten blind. Substansens säkerhet är väl kartlagt i tidigare studier och kravet på en inledande fas 1-studie bör vara lägre än för en helt ny läkemedelssubstans. Däremot räknar vi med att arbete återstår i fas 1b för att optimera den maximalt tolererbara dosen (MDT), som ska användas i fas 2.

I prospektet för Active Biotechs senaste emission klargjorde bolaget att 55–60 procent av emissionslikviden på 74 miljoner SEK efter transaktionskostnader ska gå till utvecklingen av laquinimod-programmet mot uveit. Vi uppskattar att denna summa, 40–44 miljoner SEK, räcker för att ta in substansen i en mindre fas 2a-studie efter att fas 1b-delen avslutats men att bolaget behöver emittera ytterligare aktier under 2022 för att slutföra studien.

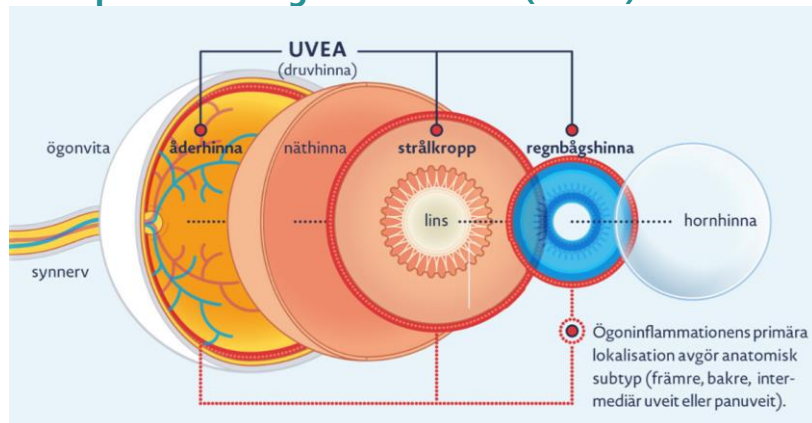
Laquinimod har visat god terapeutiska effekt i prekliniska modeller för icke-infektiös uveit. För närvarande undersöks säkerheten för en ögondroppsförmulering av laquinimod i en preklinisk säkerhetsstudie under första halvåret 2021. Kliniskt studiematerial av oral laquinimod i kapselform för fas 2-studien och topikal ögondroppsförmulering för fas 1-studien kommer att snart påbörja tillverkning. Båda dessa kliniska studier är avsedda att påbörjas under andra halvåret 2021. Resultaten från fas 1-studien beräknas finnas under andra halvåret 2022. För fas 2-studien i kapselform avser Active Biotech att etablera ett akademiskt samarbete och ha resultat färdigt till 2023.

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

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

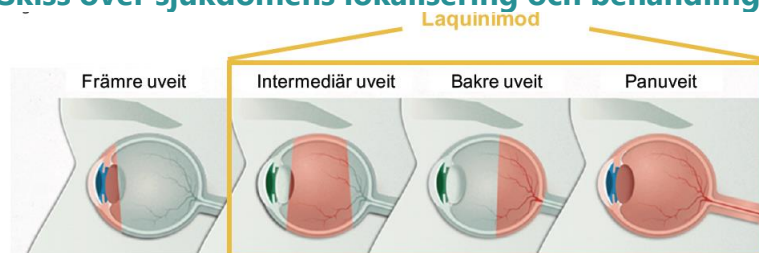
Ögats druvhinna (uvean) avgör tillförseln av syre och näringsämnen till hela ögonvävnaden. Inflammation i uvean, kallad uveit, kan därför orsaka allvarliga vävnadsskador i ögat som kan leda till allmänna synproblem och risk för blindhet. Om uveit lämnas obehandlad kan det leda till allvarliga ögonproblem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

Diagnosen för uveit ställs oftast av en ögonläkare, då det krävs speciella instrument för att kunna se in i ögats inre delar. Diagnostik av uveit (främre och bakre), liksom behandling och uppföljning, sker på ögonklinik. Vid misstanke om uveit skall patienten alltid remitteras av allmänläkare till ögonspecialist.

Okänd orsak till hälften av uveit-diagnoserna

Det framgår av bolagets prospekt att i hälften av sjukdomsfallen är den specifika orsaken till inflammationen inte känd. Uveit uppträder ofta i samband med andra systemiska autoimmuna sjukdomar, såsom sarkoidos, multipel skleros och Crohns sjukdom, men kan också uppträda som ett resultat av en infektion eller skada på ögat. Sjukdomen kan orsakas antingen av en infektion eller av icke-infektiösa orsaker. Den delas upp i olika underkategorier beroende av var inflammationen är lokaliserad (se diagram nedan). Intermediär, bakre eller panuveit är de allvarligaste och vanligen återkommande formerna av sjukdomen, som orsakar blindhet om de inte behandlas.

Skiss över sjukdomens lokalisering och behandling



Källa: Active Biotech

Patienter med icke-infektiös uveit behandlas idag standardmässigt med höga doser kortikosteroider oralt eller med injektioner av kortikosteroider i eller runt ögat. Immunhämmande läkemedel som methotrexate eller cyklosporin används i behandlingslinje 2, medan anti-TNF antikroppar (Abbott, Humira) används i behandlingslinje 2 eller 3. Höga doser injicerade kortikosteroider har en mängd potentiellt negativa effekter för patienten, som viktuppgång, rastlöshet, sömnbesvär och nedstämdhet. Behöver av nya och mer skonsamma behandlingar är därför stort.

Humira dominerar marknaden för svår uveit

Det biologiska läkemedlet Humira (adalimumab) är sedan 2016 godkänt i USA och Europa för behandling av uveit i vuxna patienter och barn från två års ålder. För vissa former av uveit har Humira fått sär läkemedelsstatus i USA. Godkännandet för vuxna gäller både intermediär, bakre och panuveitis, vilket sammanfaller med de områden som Active Biotech ska undersöka för laquinimod. Efter en första subkutan injektion av 80 mg adalimumab behandlas patienten med 40 mg en gång i veckan subkutant. Adalimumab finns även som generisk produkt och det årliga priset för behandling av uveit med Humira är 25 000 kronor, för den generiska versionen 18 000 kr.

Det amerikanska godkännandet för Humira vilar på två studier om 217 och 226 patienter. Det primära effektmåttet i studierna var 'time to treatment failure (tid till behandlingssvikt)'. Alla patienterna tog hög dos kortikosteroiden prednisolon vid studiens början men dosen av prednisolon trappades ned för att upphöra efter 15–19 veckor. Behandlingssvikt var definierad som en eller flera av följande komponenter: ökning av främre kammarceller eller glaskropp, ny korioretinal eller vaskulära lesioner eller minskad synskärpa.

VISUAL-I-studien visade att patienter behandlade med Humira var signifikant mindre benägna att uppleva behandlingssvikt jämfört med placebo (p-värde <0,001). Den genomsnittliga tiden för behandlingssvikt förlängdes med 87 procent från 3 månader för placebo till 5,6 månader för Humira. I VISUAL-II-studien var genomsnittstiden till återfall 8,3 månader för placebo men inte uppmättningsbar (> 18 månader) för Humira, eftersom mer än

hälften av de Humira-behandlade patienterna inte upplevde behandlingssvikt ($p < 0,004$).

Dessa kliniska data behöver laquinimod sannolikt matcha i flera fas 3-studier för att kunna nå tillräckligt höga marknadsandelar. Vi räknar med att produkten i ett konservativt scenario kan ta 30 procent av marknaden för andra linjens behandling, alltså patienter som inte längre är kontrollerade av högdos kortikosteroider.

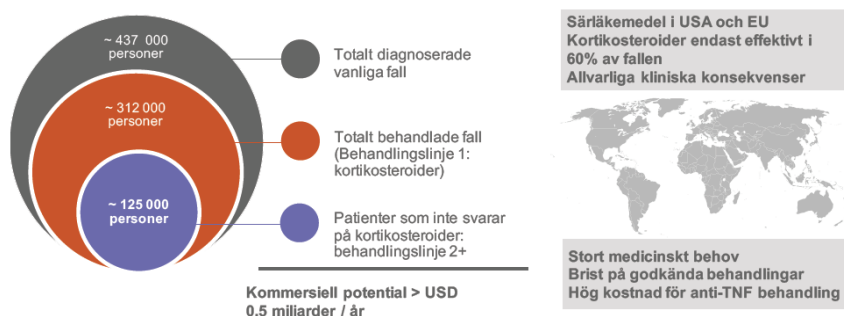
Förekomst av uveit

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 stort 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 injicerade kortikosteroider. Dessutom är höga doser av orala eller injicerade kortikosteroider 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 systemiskt till patienten, antingen oralt eller injicerat.

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



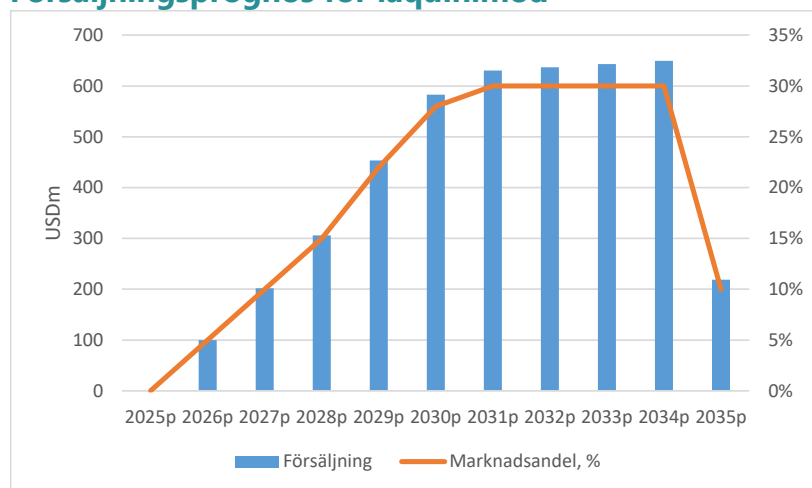
Källa: Active Biotech

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

Försäljningsscenario för laquinimod

I vår värdering av Active Biotech-aktien utgår vi från ett, enligt vår mening, konservativt scenario för laquinimod och dess chanser att nå marknaden. Vi utgår från att laquinimod kommer användas i andra linjens behandling på patienter som inte svarar på behandling med högdos kortikosteroider, alltså totalt 125 000 patienter. Vi antar i ett konservativt scenario att laquinimod kan ta 30 procent av marknaden i konkurrens med i första hand adalimumab till ett pris av 16 000 dollar per behandling. För att vara ett potentiellt sär läkemedel kan denna låga prissättning vara utmanade men vi antar att konkurrensen av generiskt och branded adalimumab sätter gränser för hur bolaget räknar med att kunna prissätta sig.

Försäljningsprognos för laquinimod



Analysguidens prognoser

Med dessa antaganden ska laquinimod i topikal beredning nå en försäljning på 630 miljoner dollar vid år 2031, det sjätte året efter lansering. Med dagens patentportfölj utgår vi från att marknadsexklusiviteten upphör 2033–34. Vi betonar att det finns potentiell uppsida i vår prognos både vad gäller försäljningspriset 16 000 dollar och marknadsandelar, förutsatt att produkten kan visa likvärdighet med adalimumab och att det inte lanseras nya preparat som också är topikala eller i tablettform.

Exklusivitet och patent

Det finns också möjlighet för laquinimod att erhålla sär läkemedelsstatus för behandling av patienter med icke-infektiös uveit. Status som sär läkemedel skulle ge laquinimod rätt till marknadsexklusivitet i USA i sju år efter godkännande och upp till tio år efter godkännande i EU.

Laquinimods nuvarande patentportfölj, som Active Biotech har tagit över från Teva, har fyra patent som sträcker sig till 2033 i USA, men

inga godkända patent utanför USA som sträcker sig längre än till 2030. Ett av USA-patenten (WO2013184650) gäller behandlingsmetod för inflammatoriska ögonsjukdomar, dit uveit räknas.

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 dessa invändningar finns gott om godkända läkemedel som baserar eller baserade sin marknadsexklusivitet på patent av behandlingsmetod, t ex Rogaine, Viagra och Strattera, som alla nådde kommersiella framgångar inom andra områden än det som först utvecklades och försålades.

Konkurrerande forskningsprojekt inom uveit

Av de 10 kliniska studier i fas 3 som finns upptagna för icke-infektiös uveit i clinicaltrials.gov är adalimumab (Humira) och kortikosteroider dominerande. Humira injiceras i patientens kropp, vilket är en olägenhet för patienten och vården. Bland andra substanser som inte behöver injiceras märks Eli Lillys antiinflammatoriska substans baricitinib, en oral så kallad JAK-inhibitor, som studeras för behandling av uveit hos barn 2–17 år men inte dokumenteras på den vuxna befolkningen.

I fas 2 märks ett par nya preparat men de flesta är injicerade, t ex Affibodys ABY-035. I detta sammanhang kan man konstatera att en topikal beredning av laquinimod skulle kunna ha en tydlig konkurrensfördel, så länge den kliniska effekten kan mäta sig med injicerade preparat. Totalt nämns 15 studier i fas 2 med olika preparat och kombinationer.

Andra utvecklingsprogram inom icke-infektiös uveit

Eli Lilly	Fas 3	Baricitinib	JAK1-2 inhibitor	
Affibody	Fas 2	ABY-035	IL-17A inhibitor	
Eyevevsys	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

Tasquinimod mot blodcancer

Tasquinimod är Active Biotechs andra immunomodulerande småmolekyl, som är avsedd att ges i tablettform. Tasquinimod har stor strukturell likhet med laquinimod. Båda preparatens verkningsmekanism innefattar modulering av funktionen hos myeloida immunceller från benmärgen och i de sjuka cellernas mikromiljö. Tidigare prekliniska försök med tasquinimod har också visat att substansen hämmar utvecklingen av blodkärl i tumörens mikromiljö, vilket bidrar till att bromsa tumörens tillväxt.

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.

Under 2011 ingick Active Biotech ett samarbete med det franska läkemedelsbolaget Ipsen SA om att utveckla tasquinimod i ett fas 3-program på patienter med metastaserad och kastrationsresistent prostatacancer. Under 2015 rapporterade bolagen resultat från en fas 3-studie på 1 245 patienter, 10TASQ10-studien. Det primära målet för studien, progressionsfri överlevnad, uppnåddes men studien visade inte effekt på total överlevnad ('overall survival') och sammantaget bedömdes inte data som tillräckligt starka för att ett marknadsgodkännande skulle uppnås. Den fortsatta utvecklingen av tasquinimod för behandling av prostatacancer avvecklades därför.

Pågående kliniskt program för multipelt myelom

Idag är utvecklingsprogrammet för tasquinimod omdirigerat till hematologiska cancerformer, i första hand multipelt myelom. En pågående klinisk fas 1b/2a-studie för behandling av multipelt myelom genomförs i samarbete med Abramson Cancer Center och University of Pennsylvania. Patienterna har relapserat (återfall) och refraktärt (behandlingsresistent) multipelt myelom efter att ha genomgått åtminstone en tidigare behandling.

Studien har beteckning NCT04405167 i clinicaltrials.gov och betecknas där som en fas 1-studie. Studien väntas pågå i tre år och har, enligt [clinicaltrials](https://clinicaltrials.gov), dosoptimering som primärt effektmått. Studien inleddes i augusti förra året och ska totalt inkludera 54 patienter. Första säkerhetsdata förväntas under andra halvan av detta år och tecken på preliminär klinisk effekt förväntas avläsas nästa år.

Det första steget i studien bedömer tasquinimods effekt som monoterapi och sker genom att öka dosen till dess säkerheten försämras så mycket att den terapeutiska vinsten uttraderas, så kallad maximalt tolererbar dos (MTD). Om utvärdering av säkerhetsdata är positiv ska Active Biotech tillsammans med University of

Pennsylvania inleda en fas 2a-studie på monoterapi på högsta tolererad dos. Denna studie som kan göra bolaget berättigat till en Accelerated approval timeline, förutsatt att substansen kan påvisa 'single agent activity'. Monoterapi-studien kan vara klar att redovisa resultat under andra halvan 2022 och kan komma att utgöra en avsevärd värdestegring för bolaget.

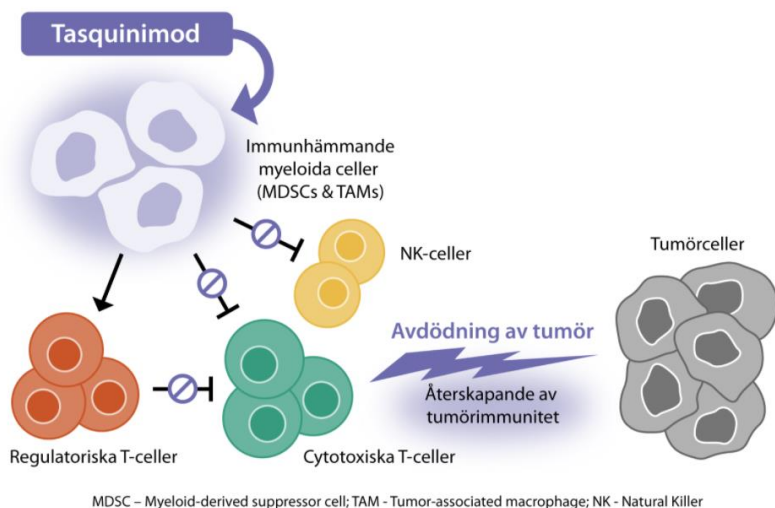
I en fas B av studien ska tasquinimod även studeras i kombination med standardbehandling av multipelt myelom.

Tasquinimods verkningsmekanism

Tasquinimod utövar verkan på speciella immunceller i tumörmikromiljön, så kallade myeloida celler. Genom att oskadliggöra denna immunhämmande cellpopulation så underlättar tasquinimod för kroppens eget immunsystem att angripa cancercellerna.

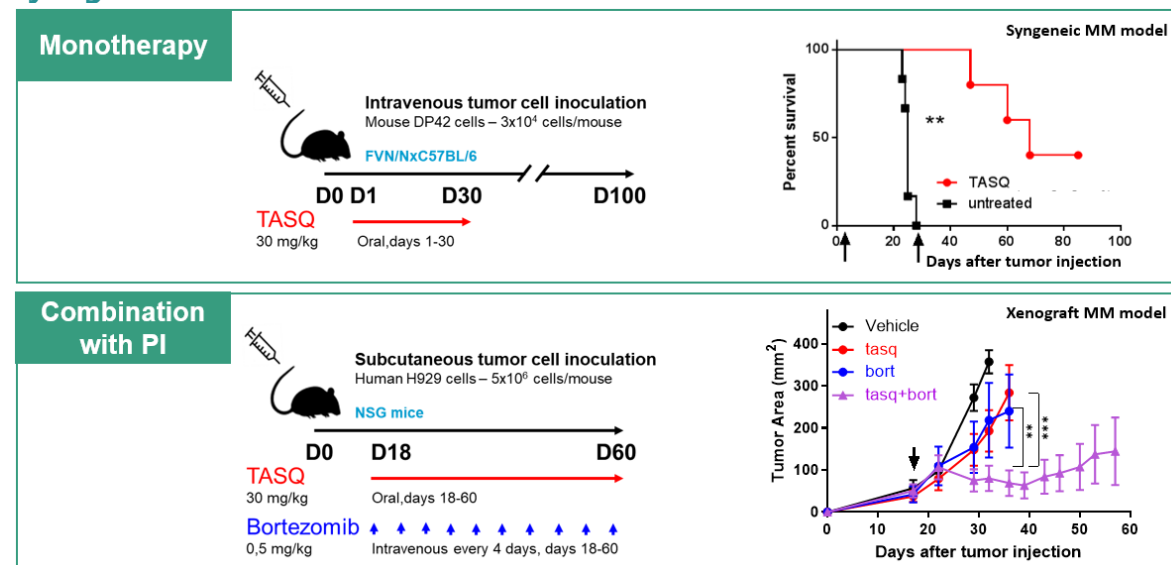
Prekliniska och tidigare kliniska data indikerar att tasquinimod tolereras väl och kan kombineras med tillgängliga läkemedelsklasser. Detta betyder att tasquinimod har potential att expandera över tid från en initial position som ett alternativ i behandlingslinje 3+, och senare, vilket är den patientpopulation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

Modell över tasquinimods verkningsmekanism



Källa: Active Biotech

Tydlig effekt i musmodeller



Förkortningar: TASQ – tasquinimod, PI – proteasome inhibitor, MM – multiple myeloma

Källa: Lin et al., Poster presented at the Virtual Edition of the 25th European Hematology Association (EHA) Annual Congress Meeting, 2020

Ovan visas effekten av tasquinimod administrerat i möss med multipelt myelom. Det är på dessa effekter som bolaget beviljats sitt patent på behandlingsmetoden. Modellen som används i det övre diagrammet, DP42, är baserad på mössens egna gener och immunförsvar (syngen) vid multipelt myelom. I det nedre diagrammet visas den kombinerade effekten i möss av tasquinimod och en standardbehandling vid multipelt myelom, bortezomib.

Exklusivitet och patentstatus för tasquinimod

Tasquinimod är en äldre substans som inte längre skyddas av grundläggande substanspatent eller med det grundläggande substanspatentet som är på väg att löpa ut. Bolaget har i stället sökt och fått patentskydd för bland annat den behandlingsmetod ('method of treatment') som ska skydda substansens användning inom behandling av just multipelt myelom. Patent som täcker behandling av multipelt myelom med tasquinimod har nummer WO2016042112.

I januari 2017 meddelades att det Europeiska Patentverket beviljat Active Biotechs patent på behandlingsmetod som skyddar tasquinimod för användning vid behandling av multipelt myelom. Det beviljade patentet har en skyddstid som löper till år 2035.

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 försålades.

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.

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.

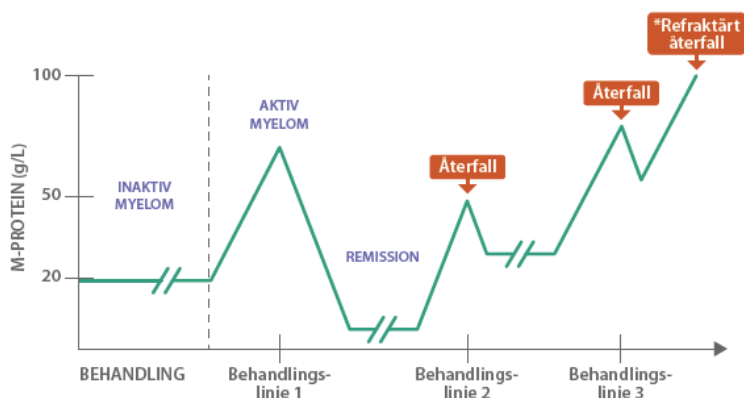
I gengäld ska det sägas att ett godkännande som sär-läkemedel alltid kan återkallas av myndigheten om det framkommer att godkännandet är baserat på otillräckliga eller felaktiga påståenden. Den europeiska myndigheter EMEA är mer återhållsam än FDA med att godkänna status som sär-läkemedel.

Översikt av multipelt myelom

Multipelt myelom (MM) är en obotlig form av blodcancer (leukemi) 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



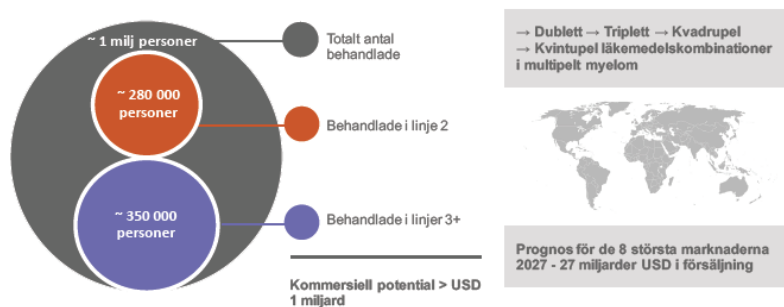
* Förväntad överlevnad ~9 månader
Källa: Gandhi et al., Leukemia 2019

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 läkemedel 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.

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.

Förväntat utveckling av marknad för MM till år 2027

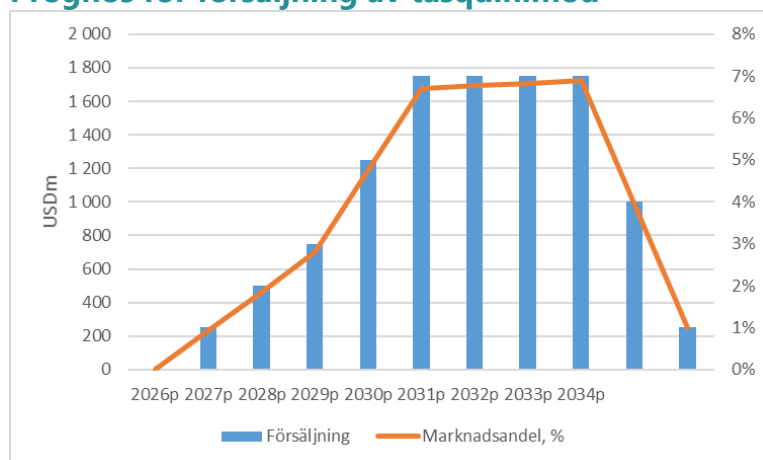


Källa: Global Data Report March 2019 (Active Biotech prospekt)

Försäljningsprognos för tasquinimod

I våra antaganden för tasquinimods möjliga försäljningspotential har vi tagit hänsyn till att det råder hård konkurrens inom läkemedelsutvecklingen för multipelt myelom. Vi räknar med att tasquinimod kan nå en mindre andel, sju procent, av den marknad, tredje linjens behandling, som produkten initialt måste inrikta sig mot. Denna population är dock relativt stor, 350 000 patienter. Vi räknar också med att Active Biotech, i enlighet med sin nya inriktning, försöker att sälja rättigheterna till tasquinimod innan substansen inleder fas 2b/3, vilket skulle motsvara 2023–24.

Prognos för försäljning av tasquinimod



Analysguidens prognoser

Vi har antagit att försäljningspriset per behandling uppgår till 65 000 dollar, vilket avspeglar relativt kort behandlingstid på 4–5 månader för patienter som återfallit i sjukdom efter minst två tidigare behandlingar. Dessa antaganden kan behöva ses över om försöken med tasquinimod som monoterapi visar sig tydligt framgångsrika och om tasquinimod kan uppnå status för Accelerated approval hos FDA. Med dessa antaganden räknar vi med att tasquinimod kan uppnå en toppförsäljning på 1,7 miljarder dollar 2031 innan exklusiviteten löper ut 2034–35.

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

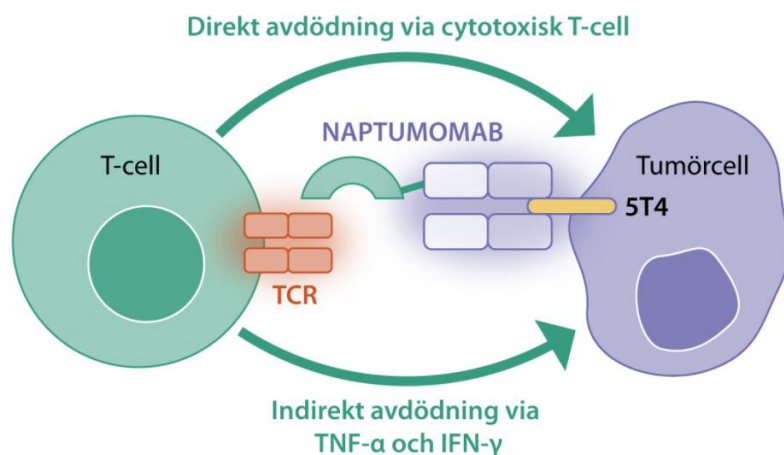
I Active Biotechs portfölj har sedan starten på 90-talet funnits projekt med benämningen tumörriktad superantigen-substans (Tumor Targeting Superantigen, TTS). Upphovet till denna teknologi går att söka hos bland andra Kabi Vitrum på sent 80-tal. Active Biotechs läkemedelskandidat naptumomab estafenatox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

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 immunterapi, 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.

Konkurrerade projekt inom vaccin och immunoterapi

Konkurrensen inom området för tumörriktad immunterapi är hård och det finns en stor mängd både tidiga och sena projekt som NeoTX konkurrerar med. Bland tidiga projekt pekar bolaget själv ut CAR-T cellterapi och bispecifika antikroppar. Bland redan lanserade produkter märks främst checkpoint-hämmande (PD1 och PDL1) antikroppar, som ökar immunförsvarets aktivitet mot tumörer genom att stänga av ett par naturligt förekommande bromsar, som har byggts in i immunförsvaret.

En lång rad av kombinationsbehandlingar, som angriper 5T4, är också under utprovande och naptumomab är ett av dem. Sanofi och Oxford Biomedicas utvecklar ett vaccin i fas 3 baserat bland annat på tumörantigenet 5T4. Dessutom har Pfizer ett antikropp-läkemedels-konjugat (ADC), baserat på 5T4, i tidig klinisk fas, liksom Genmab en preklinisk CD3/5T4-bispecifik antikropp.

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.

Översikt av NeoTX-projekt baserade på naptumomab

Projects	Partner	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2
NTX-352	NAP + durvalumab Ph1b, solid tumors AstraZeneca	[Progress bar spanning Pre-clinical and Phase 1]		
	NAP + docetaxel Ph2, NSCLC	[Progress bar spanning Pre-clinical and Phase 1]		
	NAP + NeoPep GT Pre-clinical, RCC CURE BIO	[Progress bar in Pre-clinical phase]		

Källa: NeoTX

I februari förra året 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 urinvägs-cancer, 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 immunförsvaret 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.

Försäljningsscenario för naptumomab

Att döma av den studie som nu inletts avser NeoTX att positionera naptumomab som ett potentiellt behandling i kombination med checkpoint-hämmare. Den substans som naptumomab kombineras med, Imfinzi, kostar i genomsnitt 100 000 till 150 000 dollar per behandling beroende på typ av cancer. Vi uppskattar att Imfinzi förskrevs till ca 17 000 patienter under 2020, en siffra som kommer växa under kommande femårsperiod.

Vår utgångspunkt för att göra en prognos för naptumomabs möjliga framtida försäljningspotential är att substansen når en toppförsäljning med 17 000 behandlingar under år 2031–32. Priset per behandling har vi satt till strax över hälften av Imfinzi, 75 000 dollar. Med dessa antaganden hamnar toppförsäljningen på 1,5 miljard dollar, en konservativ prognos, som kan komma att höjas efterhand som vi bättre förstår vilken roll naptumomab kan få på den framtida marknaden för behandling av solida tumörer. Vi sätter chansen för ett godkännande och lansering till 11 procent i nuvarande skede inför att bolaget rapporterar säkerhetsdata senare i år.

Finansiell diskussion och värdering

Vår uppfattning är att Active Biotech erbjuder en intressant risk-reward på nuvarande bottenkurser runt 1,4 kronor per aktie. Bolaget står inför en period av rapportering kring sina tre läkemedelsprojekt och alla tre har med sig i bagaget omfattande säkerhetsstudier från tidigare kliniska program, vilket bör innebära att risken för negativa nyheter i detta tidiga skede av utvecklingsprogrammen är mindre än i andra bolag med tidiga kliniska tillgångar.

Samtidigt är två av Active Biotechs tre projekt inriktade mot cancer, som är en av de svåraste sjukdomsformerna att lyckas inom vid läkemedelsutveckling. De statistiskt sett låga sannolikhetstalen på detta område härrör både från den hårda konkurrens som forskning om cancerläkemedel är utsatt för men framför allt att de biologiska mekanismerna bakom sjukdomen är mer svåröversäglbara än för andra sjukdomar. Vi sätter därför förhållandevis konservativa antaganden, 8 resp. 11 procent, för att tasquinimod och naptumomab ska lyckas nå godkännande och marknads lansering.

För bolagets tredje projekt ser den potentiella konkurrensbilden mer gynnsam ut. Vi tycker också satt bolagets antaganden om en möjlig toppförsäljning för laquinimod på mer än 500 miljoner USD är ett försiktigt utgångsläge. Skulle en topikal beredning mot icke-infektiös uveit nå marknaden tror vi att patientunderlaget kan tillåta nivåer över 1 miljard dollar. I dagsläget är det för tidigt att spekulera i dessa försäljningsnivåer men vi ser trots detta att projektet framstår som det mest värdefulla i Actives portfölj.

Summering av antagna projektvärden i Active Biotech

	SEK per aktie*	Totalt värde (MSEK)	Utslaget på antal aktier (mln)	Sannolikhet godkänt	Sannolikhet att nå fas 3	Toppförsäljning (MUSD)	WACC
Laquinimod	1,2	558	388	12%	27%	650	14%
Tasquinimod	0,9	981	463	8%	20%	1 724	14%
Naptumomab	0,8	305	388	11%	25%	1 494	14%
Summa	2,9	1 844	412				

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

Nuvarande aktier antal, mln 218

Källa: Analysguidens beräkningar

I vår beräkning av värde per aktie för de olika projekten menar vi att bolaget, för att aktien ska kunna realisera dessa värden, behöver emittera nya aktier både 2022 och 2023. I vårt scenario räknar vi med att Active Biotech licensierar rättigheterna till tasquinimod mot slutet av 2023 eller början 2024 och att rättigheterna för laquinimod försäljs under 2025. Under 2022–23 räknar vi med att bolaget behöver emittera nya aktier för minst 360 miljoner kronor för att finansiera

ett fortsatt fas 2-program för laquinimod och tasquinimod. Det är möjligt att denna summa kan hämtas under två omgångar 2022–23.

Vi når i så fall ett motiverat värde per aktie på 2,9 kronor per aktie. Vi har i den beräkningen inkluderat ett nyemissionsbehov på minst 360 miljoner kronor för 2022–23. För laquinimod och naptumomab räknar vi därför projektvärde utslaget på 398 miljoner aktie jämfört med dagens antal 218 miljoner. Vi har antagit att dessa emissioner gör på 2,0 kronor per aktie. För att fullt ut finansiera en fas 2b-studie för tasquinimod tror vi att bolaget behöver ta in ytterligare ca 150 miljoner kronor, utöver de 360 miljoner som diskuterats ovan.

Bolaget hade också skattemässiga underskott vid utgången av 2019 på hela 3 366 miljoner SEK, vilket visar den stora mängd kapital som investerats i bolaget under en längre period. I vår beräkning av projektvärde har vi inkluderat ca hälften av dessa underskott.

Möjliga orsaker till 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, konkurrenter som hinner i fatt och förbi med egna projekt, etc. Vårt antagande om 12 procentig chans för laquinimod att lyckas nå lansering är statistiskt sett högt men tar i beaktande att projektet har tillgång till omfattande data kring säkerhet och toxicitet från de tidigare studierna inom multipel skleros och Huntington's disease.

Lista på möjligt nyhetsflöde under 2021

Vi räknar med att 2021 blir ett år med viktigt och tilltagande nyhetsflöde för Actives aktieägare i takt med att projekten flyttar fram sina positioner i kliniska prövningar. Nedan listar vi möjliga stora nyhetshändelser, som kan få aktiekursen att vända uppåt efter en tids svag utveckling:

1. Q2-2021
 - Laquinimod:
 - i. besked om akademiskt partnerskap inför klinisk fas 1b-studie.
 - Naptumomab:
 - i. första avläsning toxicitet i fas 1b,
 - ii. fastställande av MDT i fas 1b och utökning av antal patienter behandlade med MDT.
2. H2-2021
 - Tasquinimod:
 - i. Första avläsning toxicitet vid monoterapi
 - ii. Fastställande av MDT vid monoterapi i 1b-studie och utökning av antal patienter behandlade med MDT

- Laquinimod:
 - i. Start av fas 1b/2-studie i tablettform
 - ii. Start av fas 1a-studie av toxicitet vid flytande beredning
- Naptumomab/NeoTX
 - i. Start av fas 2a-studie på ”kalla” tumörtyper
 - ii. Start av fas 2a-studie på icke-småcellig lungcancer

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj

Laquinimod	2021p	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p	2034p
Utvecklingskostnader, Mkr	17	32	90	250	370					
Försäljning, USDm					0	100	202	306	643	650
Antal patienter, målmarknad					125 000	125 000	125 000	125 000	125 000	125 000
Antagen andel					5%	10%	15%	30%	30%	
Pris/behandling, USD					16 000	16 160	16 322	17 154	17 326	
Milestones, USDm	700 totalt				100	0	200	0	0	0
Royalty, USDm	10%				0	10	20	31	64	65
Sannolikhet för godkänt	12%									
Riskjustering	100%	90%	90%	27%	27%	12%	12%	12%	12%	12%
Riskjust intäkter, SEKm	-17	-26	-62	-36	230	10	227	32	66	67
Nuvärdesjust, SEKm	14%				136	5	104	13	11	10
Nuvärde 2021, SEKm	474									
Utsätt per aktie	1,2									
Antal aktier, mln	388	efter nyemission för att finansiera utvecklingsprogram till 2025								
Nuvarande antal aktier, mln	218									
Tasquinimod	2021p	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p	2034p
Utvecklingskostnader, Mkr	20	20	155	Fas 2b/3/Reg						
Försäljning, USDm						230	464	1 707	1 724	
Antal patienter, målmarknad						350 000	350 000	350 000	350 000	
Antagen andel						1%	2%	7%	7%	
Pris/behandling, USD						65 650	66 307	69 689	70 386	
Milestones, USDm	990 totalt		40	0	100	0	150	0	200	0
Royalty, USDm	10%				0	0	23	46	171	172
Sannolikhet för godkänt	8%									
Riskjustering	100%	80%	80%	20%	20%	8%	8%	8%	8%	8%
Riskjust intäkter, SEKm			272	0	170	0	112	30	241	112
Nuvärdesjust, SEKm	14%		-7	0	101	0	51	12	50	20
Nuvärde 2021, SEKm	434									
Utsätt per aktie	0,9									
Antal aktier, mln	463	efter ytterligare nyemission 2023								
Nuvarande antal aktier, mln	218									
Naptumomab	2021p	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2033p	2034p
Försäljning, USDm					193	390	591	796	1 464	1 479
Antal behandlingar					2 500	5 000	7 500	10 000	17 500	17 500
Pris/behandling, USD					77 273	78 045	78 826	79 614	83 675	84 512
Milestones, USDm	70	0	0	7	17	25	0	21	0	0
Royalty, USDm	11%				21	43	65	88	161	163
Totala intäkter, USDm		0	0	7	17	46	43	86	88	161
Sannolikhet för godkänt	11%									
Riskjustering	70%	25%	13%	11%	11%	11%	11%	11%	11%	11%
Riskjust intäkter, SEKm		0	0	6	13	36	33	67	68	125
Nuvärdesjust, SEKm	14%	0	0	5	9	21	17	31	27	23
Nuvärde 2021, SEKm	305									
Utsätt per aktie	0,8									
Antal aktier, mln	388	efter nyemission 2022								
Nuvarande antal aktier, mln	218									

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