

Läkarstöd för Orviglance

Undersökning stöder Orviglances potential

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

I samma undersökning svarade 75 procent att 103 tillfrågade läkare att de föredrar att inte använda gadolinium-baserade kontrastmedel på patienter med akut njursvikt, trots att en sådan praxis försvårar upptäckt av levermetastaser.

Fas 3-studie kan vara klar före årsskiftet

I bolagets rapport för första kvartalet upprepade Ascelias ledning att sista patient i den pågående fas 3-studien med Orviglance ska vara behandlad före årsskiftet. Denna målsättning meddelades i samband med att bolaget i mars valde att avstänga 13 ryska kliniker från Orviglance-studien.

Målsättningen innebar en liten försening jämfört med tidigare prognos, men den måste betraktas som ringa i sammanhanget och kan vara ett tecken på att hastigheten att hitta patienter utanför Ryssland har ökat. Totalt var 35 kliniska center uppsatta som behandlingsställen i SPARKLE-studien i den senaste uppdateringen i databasen clinicaltrials.gov.

FDA-ansökan möjlig under 2023

Vi bedömer att ett första topline-resultat från studien kan förväntas under första kvartalet nästa år, förutsatt att sista patient behandlas i november-december. En ansökan till FDA är då möjlig att genomföra före halvårsskiftet nästa år, förutsatt att studien har en positiv konklusion. Ansökan i andra geografier förväntas följa kort efteråt.

Sänkt värde i basscenario

Ascelia hade en kassa om 233 miljoner kronor vid utgången av Q1, en summa som räcker till andra halvan av nästa år. Bolaget har därför förutsättning att hinna färdigställa och lämna in sin studie utan att behöva vända sig till aktiemarknaden. Beslutet att skjuta upp Oncoral-studien styrker detta scenario.

Vi sänker motiverat värde något i vårt basscenario till 42 kronor (47) mot bakgrund av förseningarna för Orviglance och Oncoral.

Ascelia Pharma

Rapportkommentar

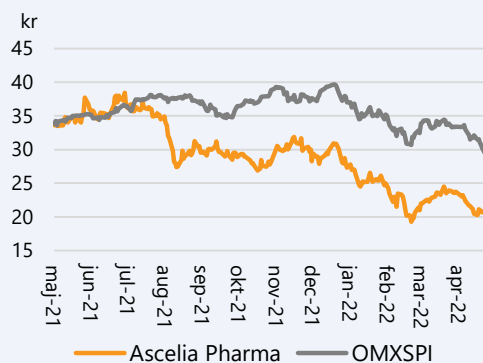
Datum 16 maj 2022
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Sär läkemedel
Styrelseordförande Peter Benson
Vd Magnus Corfitzen
Noteringsår 2019
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ACE
Aktiekurs 20 kr
Antal aktier, milj. 34,6
Börsvärde, mkr 692
Likvida medel, mkr 233

Webbplats www.ascelia.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	0	0	0	60
Resultat f. skatt	-93	-138	-146	-125
Nettoresultat	-99	-126	-140	-125
Vinst per aktie	-3,8 kr	-3,6 kr	-4,1 kr	-3,6 kr
Utd. per aktie	0 kr	0 kr	0 kr	0 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	185	262	106	522
Nyemission	99	200	0	550

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Investeringsstes

Lansering av Orviglance möjlig 2024

Orviglance är ett kontrastmedel för bildundersökning med magnetröntgenkamera (MRI) som ska användas för att förbättra möjligheten att upptäcka leverskador (primär cancer eller levermetastaser). Produkten inriktar sig på patienter som samtidigt har njursvikt och riskerar att få allvarliga biverkningar av dagens gadolinium-baserade kontrastmedel.

Den pågående fas 3-studien har av olika skäl drabbats hårt av nedstängningen av klinisk forskning under COVID-pandemin. Förberedelserna för studien tog fart i slutet av 2019 och den första deltagaren inkluderades i februari 2020. Studien ska innehålla totalt 197 deltagare men det är inte känt hur långt den kommit i dagsläget.

Förutsatt att tidplanen för SPARKLE håller, ska alla patienter vara inkluderade i studien före slutet av 2022, vilket kan medge att en ansökan om godkännande kan lämnas in till FDA:s Office for Speciality Drugs, Division of Imaging and Radiation Medicines, under första halvan av 2023.

Potential på 225-450 miljoner dollar

Orviglance är ett mangan-baserat kontrastmedel, en annan metall än det gadolinium som ingår i dagens godkända kontrastmedel. En stor konkurrensfördel vid misstänkt leverskada är att mangan effektivt tas upp av patientens lever, det organ som ska röntgas, utan risk för de allvarliga biverkningar som gadolinium-baserade kontrastmedel (GBCA) i sällsynta fall kan ge upphov till hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vi uppskattar att det finns en kommersiell potential för ett icke-gadolinium-baserat kontrastmedel i storleksordningen 225-450 miljoner dollar i USA och Europa.

God sannolikhet för positivt fas 3-resultat

Vi bygger vår investeringstes på uppfattningen att SPARKLE-studien är en lågriskstudie, uppskattningsvis 80 procents chans att det primära effektmåttet utfaller positivt. Därefter återstår den regulatoriska uppgiften att övertyga FDA om att Orviglance tillgodoser ett medicinskt behov och att SPARKLE-studien besvarar de frågor som myndigheten har.

Avsikten är att bygga upp en marknadsorganisation i USA och att där ta hand om lanseringen i egen regi. I andra geografier avser bolaget att söka samarbeten eller sälja rättigheterna till Orviglance.

I vårt huvudscenario anser vi att motiverat värde är 42 kronor, en sänkning med 5 kronor sedan förra rapport mot bakgrund av mindre försening i SPARKLE-studien och att ONCORAL-programmet tills vidare har satts på stopp.

Bortfall av ryska kliniker hanteras

Ascelias rapport för årets första kvartal innehöll inga stora överraskningar. Bolagets ledning meddelade att man sätter sitt tidiga onkologiprojekt, Oncoral, på tillfälligt stopp för att fokusera alla sina krafter på Orviglance, bolagets längst hunna projekt som befinner sig i en registreringsgrundande fas 3-studie. Under kvartalet gick forskningskostnaderna ned jämfört med föregående kvartal, vilket förklaras med lägre betalningar till bolagets kontrakterade forskningspartner (CRO).

Vi noterar att ledningen håller fast vid den prognos för studiens slutförande som gavs redan i mars, då bolaget stoppade sitt samarbete med tretton ryska bildhanteringskliniker. Sista patient i studien förväntas vara behandlad före årsskiftet, vilket innebar en försening jämfört med tidigare prognos om att sista patient i studien skulle vara behandlad före halvårsskiftet.

Bortfallet av tretton ryska kliniker, motsvarande 25-30 procent av de deltagande klinikerna, är en stor förändring och att förseningen inte förväntas bli större är snarast ett styrketecken. Det kan vara ett tecken på att rekryteringshastigheten i andra geografier har ökat efter den topp som COVID-pandemin noterade i januari. Bolagets arbete med att inkludera nya kliniker har också fortsatt och i den senaste uppdateringen på clinicaltrials.gov från 28 april är de amerikanska centren som rekryterar patienter i studien uppe i elva stycken, ett center mer fler än vid senaste tillfället. Dessa uppdateringar är dock inte alltid aktuella och ger inte alltid en perfekt bild.

Totalt finns 35 center upptagna som rekryterande, vilket inkluderar effekten av de tretton ryska center som borttagits från listan.

Marknadsundersökning om Orviglance

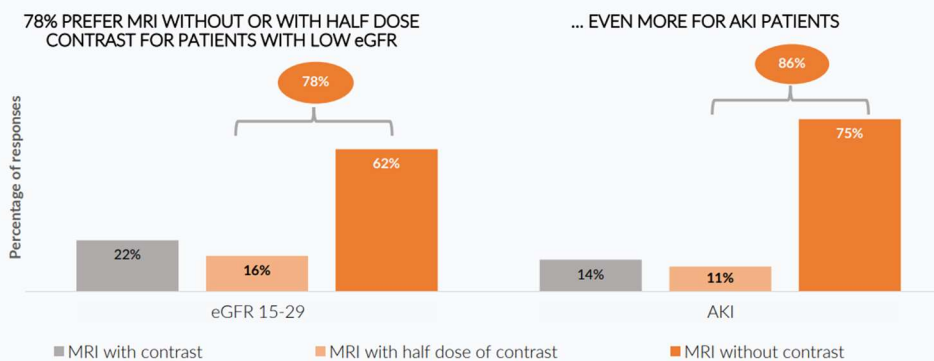
Dagens marknad för kontrastmedel vid undersökning med magnetröntgenkamera (MRI) domineras helt av kontrastmedel baserade på tungmetallen gadolinium (GBCA). Valet för den behandlande läkaren står mellan att ge patienten GBCA inför bildundersökning eller att avstå från kontrastmedel. Användningen av GBCA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

I en marknadsundersökning som Ascelia presenterade nyligen svarade 75 procent av 102 tillfrågade läkare att de föredrar att inte använda kontrastmedel på patienter med akut njursvikt, en särskilt svårt form av njursvikt. När det gällde patienter med kronisk svår njursvikt av grad 4 och 5, som ofta behandlas med dialys, svarade 62 procent att de föredrar så kallad unenhanced MRI på patienter med misstänkt leverskada, alltså bildundersökning utan kontrastmedel. En bildundersökning utan kontrastmedel ger inte lika tydlig scan av

leverorganet och kan därför resultera i att metastaser inte upptäcks (se bild nedan).

Marknadsundersökning av läkarval vid MRI på lever

UNENHANCED MRI IS PREFERRED FOR ORVIGLANCE TARGET PATIENTS



Källa: Ascelia, US HPC Market Research, March 2022

Marknadsundersökningen omfattade 16 intervjuer och en enkät bland 254 vårdgivare, bestående av 154 radiologer, 50 nefrologer och 50 onkologer. Undersökningen genomfördes av amerikanska Two Labs Pharma Services för Ascelia Pharmas räkning under period Q4 2021-Q1 2022. Tabellen ovan visar svaren uppdelade på två olika target patient populations (TPP), kronisk njursvikt grad 4 (till vänster) och akut njursvikt (till höger).

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

Stor majoritet av tillfrågade svarar positivt

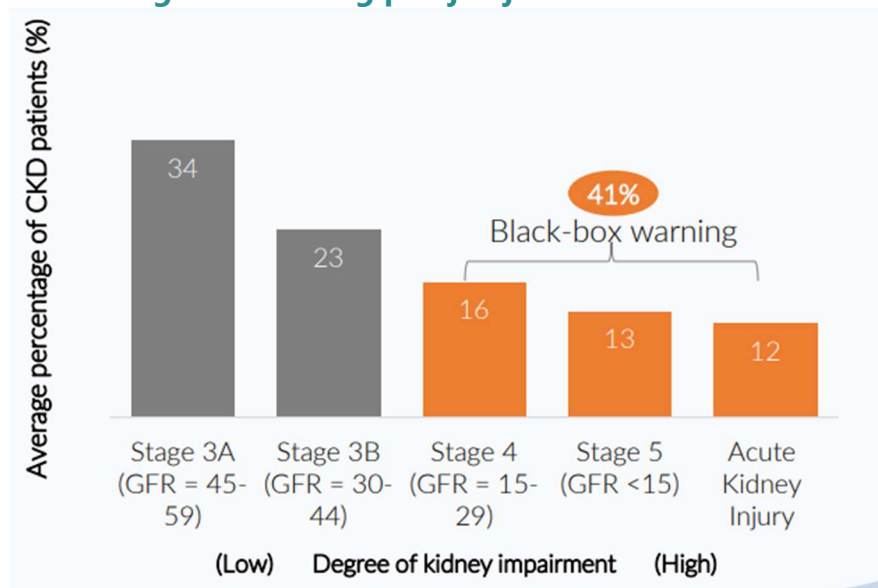
I undersökning svarar 84 procent av alla 254 tillfrågade läkare att de sannolikt eller med säkerhet skulle använda Orviglance för den avsedda populationen, alltså vid kronisk njursvikt grad 4-5 eller akut njursvikt. Dessa svar gavs på en 7-gradig skala med 5-7 grader som de mest positiva svaren för Orviglance.

Undersökningen visade också att mer än 90 procent av de tillfrågade läkarna har en oro för negativa effekter från gadolinium-baserade kontrastmedel (GBCA), i första hand nefrogen systemisk fibros. Vi konstaterar också att tillfrågade läkare också uppger att 26 procent av alla patienter med misstänkt levermetastas eller -skada har nedsatt njurfunktion. Det förfaller vara en högre siffra än vi hade förväntat oss eftersom alla typer av cancerpatienter med risk för levermetastaser ingår i gruppen. Av dessa patienter utgör Orviglance target patient population (TPP) 41 procent (se fördelning i tabell nedan), alltså $26 \cdot 41$ procent = 11 procent av hela gruppen som har misstänkt levercancer eller -metastaser.

Att så många som 11 procent av alla leverscanningar är på patienter med någon form av njursvikt är en uppgift som tyder på en större marknad än tidigare beräkningar. Det återstår att konstatera om

studiens urval är representativt för den underliggande totala marknaden.

Fördelning MRI-sökning på njursjuka med leverskada



Källa: Ascelia, US HPC Market Research, March 2022

Lansering möjlig under 2024

Vi bedömer att ett första topline-resultat från studien kan förväntas under första kvartalet nästa år, förutsatt att sista patient behandlas i november-december. En ansökan till FDA är då möjlig att genomföra före halvårsskiftet nästa år. I vårt huvudscenario har vi antaget att Orviglance får 10-12 månaders granskning hos FDA, men det finns också möjlighet att ansökan kan genomföras med Priority Review, en sex månader lång granskning, som i bästa fall skulle öppna för ett godkännande redan under 2023.

I vårt huvudscenario ser dock inte längre möjlighet för en marknads lansering av Orviglance redan under slutet av 2023. Nytt årtal för en Orviglance-lansering i USA sätts till 2024.

Antalet patienter som ingår i Orviglances målgrupp

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

Baserat på bolagets uppgifter i prospekt, Analysguidens prognoser för prisintervall

Snabb process färdigställa resultat

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

Förutsatt att sista patient inkluderas senast i december bör ett första resultat vara färdigt att publiceras i februari-mars nästa år. Det ska understrykas att studiens primära effektparameter egentligen undersöker om en kombination av MRI förstärkt med kontrastmedlet Orviglance tillsammans med icke-förstärkt MRI (kombinerad aktiv grupp) är bättre än endast en icke-förstärkt MRI (kontrollgrupp).

Vid en icke-förstärkt undersökning används inget kontrastmedel, vilket i dagsläget är vanligt i synnerhet på patienter med akut njursvikt, men även med svår kronisk njursvikt. Genom att kombinera två mätmetoder i den aktiva testgruppen i SPARKLE (Orviglance och icke-förstärkt MRI) minimerar studiens design att skador på levern som Orviglance missar inte går spårlöst förbi i den aktiva armen. Baserat på primär effektparameter tror vi att det är 80 procents chans att studien lyckas med sitt primära effektmått, ett ovanligt högt tal för att vara en registreringsgrundande fas 3-studie. Först som en sekundär effektparameter görs en direkt jämförelse mellan MRI med eller utan Orviglance.

Den primära effektparametern utgörs av två mått: dels hur pass tydlig visualiseringen är av leverskadans kanter (ofta en cancer), dels hur pass väl skadan avtecknar sig mot bakgrunden av leverceller. Vi spekulerar i att chanserna är goda för att resultatet för den primära effektparametern ska vara positivt eftersom jämförelsen görs med en grupp patienter som inte får aktiv behandling (kontrollgruppen) och att utfallet i tidigare fas 2-studier med liknande design har varit positivt. Vi sätter 80 procents sannolikhet att utfallet är positivt, vilket är högre än för en genomsnittlig fas 3-studie (ca 60 procent i genomsnitt, ca 40 procent för onkologi).

Efter ett positivt resultat i SPARKLE ska i så fall Orviglance lämnas in för godkännande hos den amerikanska myndigheten Food And Drug Administration, förhoppningsvis före årsskiftet. Av olika skäl tror vi att hanteringen hos FDA i detta fall kan innebära något högre risk än utfallet i fas 3. Vi sätter en sannolikhet på 70 procent att FDA godkänner ett positivt utfall i SPARKLE-studien (genomsnitt 85 procent). Här är några skäl till varför vi ser FDA-hanteringen som en risk:

- Studiens design är förankrad hos FDA, men under studiens gång har förändringar i protokollet gjorts;
- Studien innehåller inte gadolinium-baserade kontrastmedel (GBCA). GBCA innebär en risk för patienter som har njursvikt, men används ändå i viss utsträckning på dessa patienter,
- Eftersom användningen av GBCA på patienter med njursvikt är kontroversiell och riskabel jämförs Orviglance med

placebo (icke-förstärkt MRI), vilket anses vara en mindre utslagsgivande metod än placebo-kontrollerade studier,

- Måttlig andel amerikanska center som deltar i SPARKLE-studien kan öka kraven från amerikanska FDA, även om inga tydliga regler finns för denna punkt.

Diskussion om scenarion och risker

I denna rapport presenterar vi två positiva scenarion för Ascelia. Det ena scenariot, huvudscenariot, innebär att bolaget når ca 50 procents marknadsandel av sin målmarknad 500-600 miljoner USD. Vi ser en 56-procentig chans att produkten lanseras i USA under 2024 efter positiva fas 3-data och en tio månader lång granskning av FDA. Lansering i andra geografier förväntas under 2024-25.

I huvudscenariot når Orviglance en toppförsäljning i USA och EU på 250 miljoner USD. Vi räknar också med att produktens livslängd kan utsträckas bortom 2031 med hjälp av Life-Cycle Management. I detta konservativa scenario ser vi ett motiverat värde för aktien på 42 kronor efter utspädning av de två emissioner som vi räknar under 2022-23. Totalt räknar vi med att bolaget behöver ta in 550 miljoner kronor i två rundor för att etablera en säljorganisation och lansera Orviglance i USA under 2023-24.

Summering av projektvärden i basscenario

		Mkr	Per aktie, utspätt	Per aktie, nuvarande
Mangoral	USA	1 170	23	34
	Europa	330	7	10
	RoW	99	2	3
	Ny formulering	166	3	5
	Totalt	1 764	35	51
Oncoral		249	5	7
Skatteavdrag, netto		80	2	2
Summering		2 093	42	61
<i>Antal aktier (mln)</i>			50,0	34,6
<i>Nyemission 2023, Mkr</i>			550	

Analysguidens prognoser

Vi kommer då fram till ett motiverat värde på aktien inför resultatet i SPARKLE-studien på 42 kronor efter utspädning från emissioner och ett avkastningskrav på 13 procent.

Summering av projektvärden i optimistiskt scenario

		Mkr	Per aktie, utspätt	Per aktie, nuvarande
Mangoral	USA	2 276	45	66
	Europa	438	9	13
	RoW	219	4	6
	Ny formulering	331	7	10
	Totalt	3 265	65	94
Oncoral		249	5	7
Skatteavdrag, netto		80	2	2
Summering		3 594	72	104
<i>Antal aktier (mln)</i>			50,0	34,6
<i>Nyemission 2023, Mkr</i>			550	

Analysguidens prognoser

I ett optimistiskt scenario har endast bytt antagande om marknadsandelar. Vi tror att Orviglance kan nå 85 procents marknadsandel. Det motsvarar en toppförsäljning i USA och EU på 440 miljoner USD. Då ökar det motiverade värdet för aktien till 72 kronor per aktie (se tabell ovan).

Kvarvarande risker för aktien

Bland de risker som kan medföra att aktien inte når sitt motiverade värde finns risken för att studien inte blir klar i tid före årsskiftet. Med tanke på tidigare förseningar och de senaste förändringarna i protokollet kan ytterligare en försening inte uteslutas. Bolagets kassa på 233 miljoner kronor räcker till andra halvåret 2023 och utgör med andra ord en viss buffert mot ytterligare försening av studien.

När det sedan kommer till hanteringen av ansökan hos FDA är det i dagsläget svårt att göra säkra antaganden, men vi argumenterar ovan för att FDA-risken överstiger genomsnittet på 85 procents LOA (likelihood of approval). Vi ser också att det ligger en risk i det faktum att klinisk praxis för MRI-hantering av patienter med njursvikt inte är tydlig, där gadolinium-baserade kontrastmedel används olika från fall till fall.

I ett negativt scenario där SPARKLE-studien misslyckas med det primära effektmåttet finns risk att aktien faller ända ner till 5-7 kronor, motsvarande värdet på bolagets Oncoral-projekt.

Antaganden i basscenario för Orviglance, US och EU

	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p
Antal MRI USA, Target Patient Pop.	82 400	84 872	87 418	90 041	92 742	104 382	107 513	110 739
Pris per dos		2 750	2 805	2 861	2 918	3 159	3 222	3 287
<i>Orviglance andel av USA-marknad</i>		0%	0%	10%	20%	50%	45%	40%
USA-försäljning, MUSD		0	0	26	54	165	156	146
USA-EBIT, MUSD		-2	-15	-18	12	145	137	113
<i>EBIT-marginal, %</i>			#DIV/0!	-71%	23%	88%	88%	0%
<i>Riskjustering</i>	1,00	0,80	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
Investeringar i kliniska studier, MSEK	87							
Marknadsinvesteringar i USA, MSEK	13	-18	-135	-270				
Nuvärde USA, MSEK 1 170 riskjusterat		-11,5	-53,5	-58,1	34,9	249,2	208,2	152,3
per aktie (utspädd) 23								
Möjlighet positiv fas 3		80%						
Positivt regulatoriskt svar		70%						
Total riskjustering		56%						
WACC		13,0%						
Skattesats		20%						
SEK/USD		9,0						
	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p
Antal MRI EU, Target Patient Pop.	107 100	109 242	111 427	113 655	115 928	125 485	127 994	130 554
Pris per dos		1 500	1 500	1 500	1 500	1 500	1 500	1 500
<i>Orviglances andel av EU-marknad</i>		0%	0%	0%	15%	45%	45%	30%
Årlig EU-försäljning, MUSD			0	0	26	85	86	59
Ascelias royalty 15%								
Milstolpar, MUSD 65								
Totala EU-intäkter, MUSD		0	15	20	4	13	13	9
<i>Riskjustering</i>	1,00	0,80	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56	0,56
Nuvärde, MSEK 330 riskjusterat		0	54	63	11	22	20	12
per aktie (utspädd) 7								
WACC		13,0%						
Skattesats		20%						
SEK/USD		9,0						
		2022p	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p
Total US/EU sales, MUSD		0	0	26	80	250	242	204

Analysguidens prognoser

Översikt av marknad för kontrastmedel

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

Efterhand upptäcktes en sällsynt biverkning med GBCA, nefrogen systemisk fibros (NSF), hos patienter med svår njursvikt. Sedan 2006 har många radiologer undvikit GBCA vid MRI-undersökningar på patienter med akut njurskada eller kronisk njursjukdom på grund av den ökade risken för NSF. För närvarande pågår en diskussion i akademisk litteratur om hur stor denna risk är men den generella meningen förefaller vara att nyttan med vissa GBCA överväger riskerna hos patienter med svår njursvikt. Dessa GBCA är dock inte lever-specifika som Orviglance.

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

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

Trots dessa uppmjukade riktlinjer för GBCA-användningen på patienter med njursvikt ser vi fortsatta förmaningar till försiktighet i den kliniska litteraturen, inte minst bland njurläkare. Ytterligare en faktor som bidrar till osäkerheten kring GBCA är upptäckten att gadolinium inte helt utsöndras ur kroppen efter att kontrastvätskan sprutas in. Små mängder av gadolinium avlagras i hjärnan efter längre behandlingar och de medicinska konsekvenserna av detta är än så länge okända.

Ny verkningsmekanism talar för Orviglance

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

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

Två olika patientpopulationer

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

Bolaget etablerade i mars 2021 en egen organisation för den amerikanska marknaden i Woodbridge, New Jersey. Bolaget har redan inlett aktiviteter för att nå ut till radiologer, nefrologer och betalande parter med information om Orviglance, men så länge ett godkännande inte finns är möjligheterna att tala om Orviglance begränsade. Med ett godkännande i slutet av 2023 tror vi att Ascelia får chansen att marknadsföra Orviglance som ett säkrare alternativ till andra leverspecifika kontrastmedel, även om vi inte är säkra på om godkännandet kommer tillåta ett 'superiority claim'.

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

Översikt av Oncoral-projektet

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

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

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

Oncoral positioneras för kombination

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

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

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

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

Vi tolkar samarbete som att Taiho har rätt att gå vidare med Oncoral till fas 3 om bolaget som önskar, även om Ascelia behåller marknadsrättigheterna. Samtidigt gör även nyare biologiska preparat, antikroppar, sitt inlägg även på behandling av magsäckscancer men har inte fått en lika framskjuten roll som inom

några andra cancerindikationer. Bland annat utvecklar AstraZeneca tillsammans med Daiichi Sankyo en kemoterapi, deruxtecan, som kombineras med en antikropp i fas 3-studier på HER2-positiv magsäckscancer. Deruxtecan har en liknande verkningsmekanism som irinotecan.

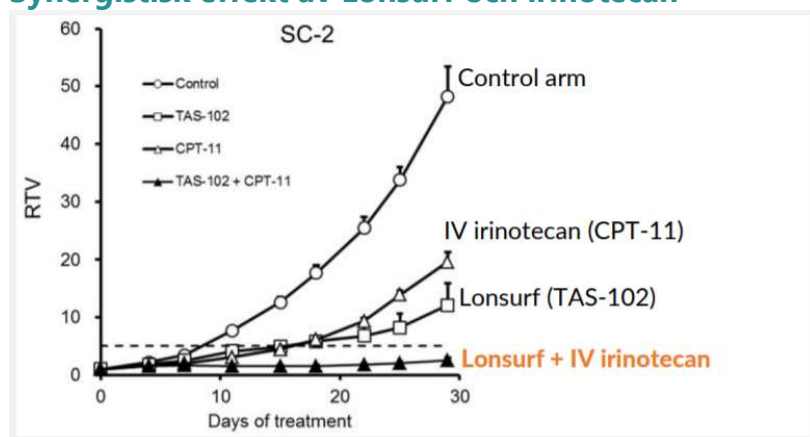
Lonsurf säljer årligen för ca 400 MUSD

Lonsurf (TAS-102) är en tablett-formulering bestående av anticancer-substansen trifluridin och tipiracil, en hämmare av tymidinfosforylas som bryter ned trifluridin. Tipiracil förhindrar alltså en snabb nedbrytning av trifluridin och säkerställer att tillräcklig mängd når patientens tumör.

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

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

Synergistisk effekt av Lonsurf och irinotecan



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

Två potenta verkningsmekanismer

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

synergistisk kombination för patienter som inte svarar på första eller andra linjens behandling av magsäckscancer.

Disclaimer

Aktiespararna, www.aktiespararna.se, publicerar analyser om bolag som sammanställts med hjälp av källor som bedömts tillförlitliga. Aktiespararna kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något finansiellt instrument. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren. Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning. Aktiespararna har i övrigt inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Aktiespararna har rutiner för hantering av intressekonflikter, vilket säkerställer objektivitet och oberoende.

Innehållet får kopieras, reproduceras och distribueras. Aktiespararna kan dock inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys.

Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

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

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg