

An abstract graphic featuring a blue silhouette of a human figure, possibly a woman, in profile. Overlaid on the figure are numerous glowing, translucent blue lines that swirl and intersect, creating a sense of movement and energy. The background is a dark blue gradient.

ANALYSGUIDEN - UPPDRAGSANALYS
28 maj 2019

ASCELIA PHARMA

MOT ETT SKARPT LÄGE

Innehåll

Mot ett skarpt läge	3
Temperatur	4
Ledning och styrelse	4
Ägare	4
Finansiell ställning	4
Potential	4
Risk	4
Om bolaget	5
Goda utsikter till framgång i avgörande studie	5
Historik	6
Mangoral – ny (kontrast)lösning för utsatt grupp	7
Adresserar tydligt medicinskt behov	7
Oro för manganism kan ha hämmat utvecklingen av manganbaserade kontrastmedel	8
Kliniska studier indikerar att Mangoral ger låg systemisk påverkan	9
Lovande klinisk evidens	9
Fas III-studie ska inledas i höst	10
Gynnsamt studieupplägg då Mangoral jämförs med oförstärkt MR...	11
...kort uppföljning talar för snabb studie	11
Nytt snabbväxande kontrastmedel lovande referens	11
Marknad för Mangoral	12
Magnetrontgen med kontrastmedel standard för leverundersökning	12
Gadolinium är förknippat med risker	13
...vilket öppnar möjligheter för Mangoral	13
Hög prissättning ger stor marknadspotential i avgränsad målgrupp	14
Ökad oro för gadolinium i hjärnan potentiell drivkraft	15
Etablerad behandling i ny förpackning	15
Irinotecan jämfört med andra cellgiftsbehandlingar	15
Storaffär visar på intresse för nya formuleringar av Irinotecan	15
Kombinationsmöjlighet i magsäckscancer	16
Milda biverkningar i fas I-studien bådar gott	16
Marknad för Oncoral	17
Magsäckscancer är svårbehandlat	17
Brist på effektiva målstyrda behandlingar	17
Marknaden för magsäckscancer	18
Prognoser	18
Mangoral	18
Kliniker ser stor nytta med ett kontrastmedel för riskgrupp	18

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion utgör stor potential	19
Strategi för Japan troligen avhängig eventuell sär läkemedelsstatus	19
Oncoral.....	20
Potential svårbedömd innan utvecklingsstrategi klargjorts	20
Sär läkemedelsstatus kan ge högt värde per behandling	22
Värderingsansats	22
Värderingsantaganden för Mangoral.....	22
Värderingsantaganden för Oncoral.....	23
Vi ser tydlig uppvärderingspotential	24
Låg värdering jämfört med andra noterade bolag i motsvarande utvecklingsfas	24
Ägare och ledning	25
Etablerad Venture Capital-fond störste ägare.....	25
Första lock-up-period löper ut inom kort	26
Ledande befattningshavare.....	26
Verkställande direktör	26
Ordförande	26
Disclaimer	27

Mot ett skarpt läge

Ascelias projekt Mangoral® avser att förbättra cancerdiagnostik för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. En fas III-studie ska starta 2019 och vi ser goda utsikter till framgång. En brant uppvärdering kan därmed komma under de närmaste åren.



Ascelia Pharma noterades nyligen på börsen och i samband med detta togs 222 MSEK in från såväl gamla som nya aktieägare. Det främsta syftet med listningsemissionen var att genomföra en fas III-studie med bolagets flaggskeppsprojekt

Mangoral. Det är ett kontrastmedel som utvecklats för att förstärka magnetröntgen av levern i cancerpatienter. Då många cancersjukdomar ofta sprids till levern kan undersökningen vara avgörande för att upptäcka och behandla metastaser (dottertumörer) i tid. Dagens kontrastmedel (som är baserade på tungmetallen gadolinium) är förknippade med risk för svåra biverkningar för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och används därför mycket restriktivt i denna patientgrupp. Mangoral, som är baserat på grundämnet mangan, har inte dessa biverkningar och kan vara lösningen på ett tydligt medicinskt behov för denna riskgrupp som uppskattas till cirka 280 000 patienter årligen i USA, EU och Japan.

Det preliminära upplägget av fas III-studien ser fördelaktigt ut då Mangoral jämförs med magnetröntgen utan kontrastmedel och då varje patient jämförs med sig själv med en uppföljning på 72 timmar. Resultat från tidigare kliniska studier tyder på att Mangoral tolereras väl och signifikant förbättrar bilddiagnostik av levern jämfört med magnetröntgen utan kontrastmedel. Sammantaget talar det för att studien kan genomföras på ganska kort tid (cirka ett år) med goda förutsättningar för framgång. Den andra läkemedelskandidaten Oncoral, en tablettberedning av den etablerade cancerbehandlingen Irinotecan, har nyligen visat lovande fas I-resultat.

Den enligt vår bedömning jämförelsevis låga kliniska risken för Mangoral och en välfylld kassa efter listningsemissionen ger i sin tur en fördelaktig balans mellan risk och potential i aktien. Vi inleder vår bevakning med ett riskjusterat motiverat värde på 30,6 kronor per aktie i ett basscenario, med tydlig ytterligare potential om och när klinisk utveckling fortskrider. Det bör observeras att den första lock-up-perioden efter notering löper ut i mitten av juni 2019.

Utfall och prognoser, basscenario

MSEK	2017/18	2018/19P	2019/20P	2021/22P
Nettoomsättning	0	0	0	0
Rörelseresultat	-25	-44	-117	-117
Vinst per aktie, kronor	neg.	neg.	neg.	neg.
Nettokassa	55	222	106	-10

Källa: Ascelia Pharma (utfall) och Carlsquare (prognoser).

Datum: 28 maj 2019
Analytiker: Niklas Elmhammer, Carlsquare (tidigare Jarl Securities)

Företagsnamn: Ascelia Pharma AB
Lista: Nasdaq Stockholm Small Cap
Vd: Magnus Corfitzen
Styrelseordförande: Peter Benson
Marknadsvärde: 474 MSEK
Senast: 20,2 kronor
Kort om Ascelia Pharma: Ascelia Pharma utvecklar sälläkemedel för upptäckt och behandling av cancer baserade på etablerade verkningsmekanismer. Bolagets ledande kandidat är Mangoral, ett manganbaserat kontrastmedel för upptäckt och visualisering av levermetastaser i patienter med nedsatt njurfunktion. Bolaget planerar att inleda fas III-studier under 2019. Den andra läkemedelskandidaten Oncoral är en tablettberedning av cellgiftsbehandlingen Irinotecan (en fas I-studie har nyligen avslutats)

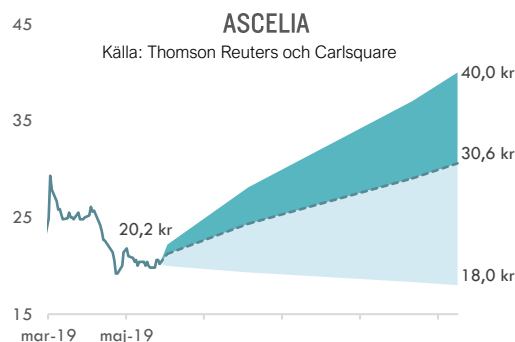
Möjligheter och styrkor: Bolaget har fått positiv återkoppling från läkemedelsmyndigheter för studieupplägget för en registreringsgrundande studie med Mangoral omfattande 200 patienter som ska studeras i 72 timmar. Det talar i så fall för en potentiellt kort återstående tid till ett möjligt marknadsgodkännande.

Målsättningen är bättre upptäckt och visualisering än MR-undersökning utan kontrastmedel. Tidigare kliniska studier tyder på goda förutsättningar till framgång.

Det saknas idag lämpliga kontrastmedel för den målgrupp Ascelia siktar mot.

Risker och svagheter: Listningsemissionen ger bolaget medel att genomföra fas III-studien och därmed nå den avgörande kliniska milstolpen för Mangoral®-projektet. Mangoral® saknar patent. Mangoral® är däremot sälläkemedelsklassat i USA men (ännu) inte i EU eller Japan.

Värdering: Bear Bas Bull
18,0 kr 30,6 kr 40,0 kr



Temperatur

Ledning och styrelse



Ascelias ledningsgrupp har en lång erfarenhet av operationell verksamhet och investeringar i Life Science sektorn liksom klinisk utveckling av läkemedelsprojekt. Organisationen är liten och vi bedömer att beroendet av nyckelpersoner är relativt sett stort.

Ledningen bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betygssättningen är ledningens erfarenhet, branschvana, företagsledarkompetens, förtroende hos aktiemarknaden och tidigare genomförda prestationer.

Ägare



Bolagets största ägare är den renommerade venture capital-fonden Sunstone Capital. På ägarlistan finns även institutioner som Fjärde AP-fonden och Handelsbanken fonder. Insynspersoner har ett ganska begränsat direkt ägande. Ledningen omfattas av ett personaloptionsprogram.

Ägarna bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betyget är ägarnas tidigare agerande i det aktuella bolaget, deras finansiella styrka, deras representation i styrelsen samt tidigare resultat av investeringar i liknande företag eller branscher. Långsiktighet och ansvarstagande gentemot mindre aktieägare är också väsentliga kriterier.

Finansiell ställning



Listningsemissionen ger medel att genomföra fas III-studien för Mangoral och därmed nå en avgörande milstolpe för bolagets viktigaste projekt.

Den finansiella ställningen bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. I detta beslutsriterium tas hänsyn till bolagets lönsamhet, dess finansiella situation, framtida investeringsåtaganden och andra ekonomiska åtaganden, eventuella övervärden respektive undervärden i balansräkningen samt andra faktorer som påverkar bolagets finansiella ställning.

Potential



Resultat från tidigare kliniska studier ger tillförsikt inför den kommande fas III-studien för Mangoral och i förlängningen goda möjligheterna till ett marknadsgodkännande på större läkemedelsmarknader. Ett stort medicinskt behov talar för att Mangoral® kan nå ett snabbt upptag på marknaden och prissättas tydligt högre än traditionella gadoliniumbaserade kontrastmedel.

Bolagets potential bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betyget är storleken på bolagets potential i form av ökad vinst i förhållande till hur bolagets aktiekurs värderas i dag. Avgörande är också på vilken marknad företaget verkar och dess framtidsutsikter på denna marknad och lönsamhet. Ett bolag kan få högt betyg även om tillväxutsikterna är låga, förutsatt att aktiens värdering i dag är ännu lägre än utsikterna. På samma sätt kan en högt värderad aktie anses ha hög potential givet att dess tillväxtförutsättningar inte fullt ut redovisas i aktiekursen.

Risk



Det kan ta längre tid och kräva fler studier än vad bolaget räknar med i sina målsättningar för att övertyga myndigheter och vårdgivare om klinisk nytta och hälsoekonomiska fördelar med Mangoral®. Bolaget har i dagsläget en begränsad kommersiell organisation. Den första lock-up-perioden efter notering (omfattar cirka 15 procent av aktierna) löper ut i juni 2019.

Risken bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Risken är en sammantagen bedömning av alla de risker som ett företag kan utsättas för och som kan komma att påverka aktiekursen. Betyget grundas på en sammantagen bedömning av företagets allmänna risknivå, aktiens värdering, bolagets konkurrenssituation och bedömning av framtida omvärldshändelser som kan komma att påverka bolaget.



Om bolaget

Ascelia Pharma AB (Ascelia eller Bolaget) utvecklar nya läkemedel för diagnostik och behandling av cancer baserade på etablerade verkningsmekanismer. Bolaget fokuserar på sällsynta sjukdomar där det finns ett stort medicinskt behov av nya mer effektiva diagnostikmetoder eller behandlingar. Därtill utvecklar bolaget läkemedel som kan ges oralt. Det underlättar hantering för patienter liksom vårdpersonal och kan minska risken för systemiska biverkningar samt gör det enklare att kombinera med andra behandlingar. Ascelia bildades år 2017 (tidigare bedrevs verksamheten inom CMC Contrast AB) och är baserat i Malmö.

Bolaget har två läkemedelskandidater under klinisk utveckling: (i) Mangoral, ett manganbaserat kontrastmedel för upptäckt och lokalisering av metastaser i levern vid undersökning med magnetröntgen (ii) Oncoral, en tablettberedning av cellgiftsbehandlingen Irinotecan.

Hittills genomförda kliniska studier indikerar att såväl Mangoral som Oncoral tolereras väl. Fas II-studier visar att Mangoral signifikant förbättrar bilddiagnostik av sjukliga förändringar i levern jämfört med magnetundersökning utan kontrastmedel. Under hösten 2019 planerar bolaget att starta en registreringsgrundande fas III-studie där Mangoral undersöks i patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och som har misstänkta eller konstaterade tumörer i levern. Den primära målsättningen i studien är förbättrad visualisering av sjukliga leverförändringar jämfört med magnetröntgen utan kontrastmedel.

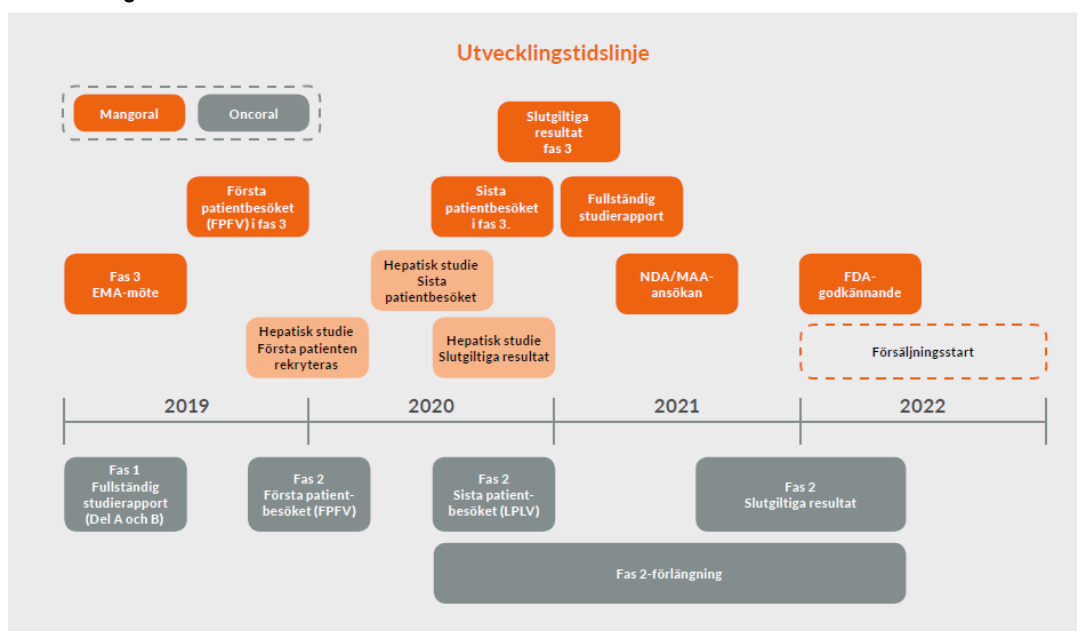
Goda utsikter till framgång i avgörande studie

Ascelia har fått positiv återkoppling från läkemedelsmyndigheter rörande studieupplägget, som innebär att patienterna jämförs med sig själva (magnetröntgen före och efter administrering av Mangoral) och ingen uppföljning med biopsi eller annan bilddiagnostik behöver göras. Sammantaget ger studieupplägget möjlighet att genomföra fas III-studien på relativt kort tid (cirka tolv månader) och med ett begränsat antal patienter (upp till 200). Då fas III-studien huvudsakligen handlar om att bekräfta de resultat som redan har uppvisats i tidigare kliniska studier talar det för goda utsikter till framgång.

Att myndigheterna accepterar en förhållandevis låg ribba vad gäller effektmål hänger samman med att de kontrastmedel som idag finns på marknaden inte är lämpliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Därmed finns ett stort medicinskt behov av ett bättre verktyg för diagnostik för denna målgrupp.

Under 2018 avslutades en fas I-studie där Oncoral utvärderades som monoterapi och i kombination med en annan oral cellgiftsbehandling, capecitabin, i totalt 39 patienter. Resultaten var lovande och för den vidare kliniska utvecklingen utvärderar Ascelia möjligheten att addera en målstyrd cancerterapi för en kombinationsbehandling av patienter med framskriden magsäckscancer.

Planerad utveckling för Ascelia



Källa: Ascelia Pharma

Historik

Verksamheten grundades år 2000 i form av bolaget CMC Contrast AB. Affärsidén var att utveckla Mangoral som tagits fram vid Köpenhamns universitetssjukhus. Mellan 2004 och 2011 genomfördes sex fas I- och fas II-studier med Mangoral.

2011 beslöts att vidareutveckla Mangoral som ett läkemedel. 2013 erhöll Mangoral läkemedelsstatus i USA. 2014 genomfördes en blindstudie av bildmaterialet från tidigare kliniska studier vilken bekräftade tidigare observerade positiva resultat. 2015 hade bolaget ett möte med amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) för att diskutera upplägget för en kommande fas III-studie och under 2015 till 2016 utarbetades en kommersiell strategi för Mangoral®. Under 2017 förvärfvas Oncoral Pharma Aps som bedrev en klinisk fas I-studie med läkemedelskandidaten Oncoral.

Sedan Ascelia Pharma koncernen bildades den 30 juni 2017 har bolaget tagit in 302 MSEK före emissionskostnader, inklusive listningsemissionen våren 2019. Därtill förvärvades Oncoral Pharma Aps 2017 genom en riktad emission av 1,6 miljoner aktier.

Mangoral – ny (kontrast)lösning för utsatt grupp

Mangoral är bolagets längst utvecklade läkemedelskandidat. Som nämnts har sex kliniska studier genomförts och särskild läkemedelsstatus är beviljad i USA. Det innebär bland annat ett snabbspår och ökad assistans under godkännandeförfarandet samt marknadsexklusivitet under sju år efter marknadsgodkännande.

Klassificeringen omfattar upptäckt och lokalisering av fokala leverlesioner (lokala sjukliga vävnadsförändringar) med magnetröntgen för patienter där gadolinumbaserade kontrastmedel inte är medicinskt tillrådligt eller till vilka dessa inte kan administreras. Nu planerar Ascelia att påbörja en fas III-studie under andra halvan av 2019.

Mangoral är ett kontrastmedel för att förbättra upptäckt och visualisering av levermetastaser vid magnetröntgen. Den aktiva substansen i Mangoral är mangan(II)klorid tetrahydrat, som ges tillsammans med L-alanin och vitamin D3 som ökar upptaget av spårämnet mangan från tunntarmen till portådern för vidare transport till levern.

Kontrastmedel används mycket ofta vid bilddiagnostik som röntgen och datortomografi för att öka kontrast i bildåtergivning av vävnader och kärl. Det förbättrar i sin tur möjligheterna att upptäcka sjuk vävnad. I en intervjuundersökning som Ascelia genomförde med radiologer i USA svarade 94% att MR-kontrastmedel är viktigt för att i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet upptäcka små leverlesioner.

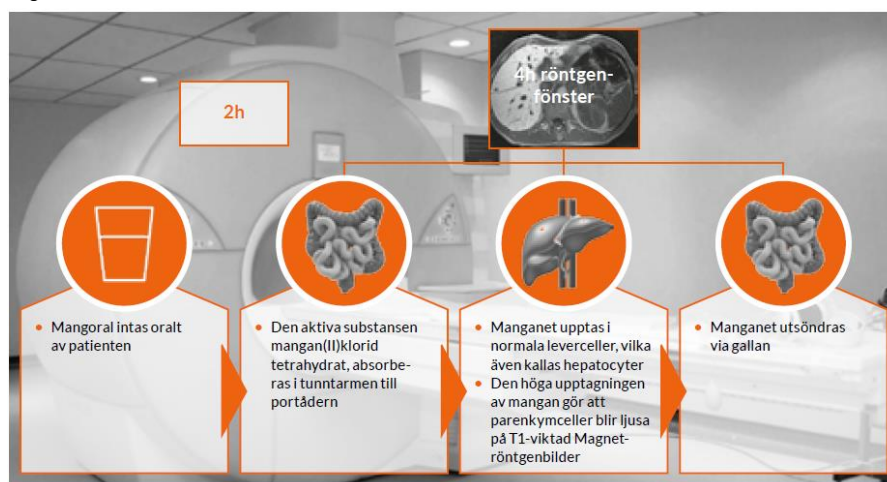
Adresserar tydligt medicinskt behov

Mangoral har ett antal egenskaper som gör det lovande för bilddiagnostik inom cancervård:

- De kontrastmedel som idag används vid magnetröntgen är baserade på tungmetallen gadolinium och är i många fall kontraindicerade för, eller ska användas med försiktighet i, patienter med nedsatt njurfunktion (så kallad "Black Box Warning"). Detta eftersom nedsatt njurfunktion och otillräcklig utsöndring av metallen riskerar att medföra en ansamling av fritt gadolinium. Det kan i sin tur orsaka ett potentiellt livshotande tillstånd i form av nefrogen systemisk fibros (NSF). Därför genomförs bilddiagnostisk magnetröntgenundersökning av levern i dessa patienter idag i stor utsträckning utan stöd av kontrastmedel. Mangoral kan därmed innebära en väsentlig förbättring av möjligheten att upptäcka levermetastaser i ett tidigt skede hos denna patientgrupp.

- Mangoral är leverspecifikt och mangan har en bra förmåga att tas upp i leverceller (hepatocyter) men inte i levertumörer. I många cancersjukdomar sprids tumörerna i första hand till levern och det är därför mycket viktigt att undersöka detta organ. Upp till mellan 50-70 procent av patienter med framskriden kolorektalcancer utvecklar levermetastaser.
- Mangoral administreras oralt vilket underlättar användningen för patienter och radiologer. Den systemiska påverkan på kroppen, och därmed risken för biverkningar, blir också mindre jämfört med intravenös tillförsel. Komplikationer eller skador relaterade till själva administreringen kan också undvikas.
- Mangan som ges oralt utsöndras främst via gallan vilket minskar potentiell belastning på njurarna. Allt annat lika är det en fördel vid undersökning av patienter med nedsatt njurfunktion.

Mangorals verkningsmekanism



Källa: Ascelia Pharma

Även om ett oralt kontrastmedel har många fördelar medför det också vissa möjliga begränsningar vid bilddiagnostik. Detta då den dynamiska fasen strax efter att kontrastmedlet injiceras inte kan studeras med samma precision. Studier av den dynamiska fasen underlättar karaktärisering av vävnad och tumörer.

Oro för manganism kan ha hämmat utvecklingen av manganbaserade kontrastmedel

Det finns exempel på manganbaserade kontrastmedel som tidigare nått marknaden och nått viss framgång. General Electric marknadsförde Teslascan® (mangafodipir trisodium för intravenöst bruk) på 1990-talet indikerat för upptäckt, lokalisering, karaktärisering och utvärdering av lesioner i levern. Det har sedermera tagits bort från marknaden. Enligt källor berodde det på tillverkningsproblem och svårigheter att använda Teslascan i höga bolusdoser för karaktäriseringen av leverlesioner. Det har även observerats att industriarbetare som exponeras mot fritt mangan

under lång tid kan utveckla manganism (manganförgiftning), ett Parkinsonliknande tillstånd som uppstår på grund av att mangan har ackumulerats i hjärnan. Risken är större vid nedsatt leverfunktion. Det kan noteras att Teslascan drogs tillbaka innan det blev vedertaget att Gadolinium kan orsaka NSF. Bracco utvecklade ett oralt manganbaserat kontrastmedel (lösning, inte tablettbaserad) kallat Lumenhance som liksom Teslascan har dragits tillbaka från marknaden. Vi bedömer inte att Lumenhance är helt jämförbart med Mangoral då det var en tidig form av manganbaserat kontrastmedel som i princip bestod av fritt mangan.

Kliniska studier indikerar att Mangoral ger låg systemisk påverkan

Mangoral är leverspecifikt och ger mindre systemisk påverkan än ovan nämnda kontrastmedel då det ges oralt tillsammans med ämnen som förstärker absorptionen i tunntarmen. Kliniska studier tyder på att Mangoral endast i begränsad utsträckning höjer blodnivåer av mangan (se nedan). Den aktiva substansen mangan(II)klorid tetrahydrat är allmänt betraktad som säker av FDA.

Lovande klinisk evidens

Kliniska studier har genomförts med Mangoral i sammanlagt 125 studieobjekt (såväl friska som frivilliga cancerpatienter) i doser mellan 200 och 1 600 mg. Därutöver har Mangoral använts i ett så kallat *compassionate use*-program (klinisk användning av ett icke-registrerat läkemedel av humanitära skäl). Generellt har koncentrationen av mangan i blodet legat på normala nivåer efter behandling med Mangoral. De vanligaste rapporterade biverkningarna i de kliniska studierna var diarré (i 45 fall, varav 15 i gruppen som fick 800 mg) och illamående (28 procent av fallen som fick dos 800 mg). Majoriteten av dessa biverkningar rapporterades som milda och övergående. En allvarlig biverkning (kräkningar) har rapporterats vid dos 1 600 mg, denna bedömdes dock som inte relaterad till Mangoral. Sammantaget indikerar resultaten att Mangoral är säkert i klinisk användning och Ascelia har valt dosen 800 mg för fas III-studien.

Genomförda kliniska studier med Mangoral

Studie nr		Antal försöks- personer	Studiedesign och huvudresultat	Status
CMC-P001 (Chabanova et al, MAGMA, 2004, 17:28-35)	Fas I	18 friska försökspersoner fick Mangoral (+2 placebo)	De kliniska studierna som utförts identifierade inga säkerhetsproblem för Mangoral och medianvärden av koncentrationen av mangan i blodet var inom normalspannet för alla fyra doseringsnivåer som testades	Sista friska försökspersonen slutförd 2003
CMC-P002 (Dekker et al, RSNA, 2009, abstract SSG08-03)	Fas II	18 patienter med levermetastaser fick Mangoral		Sista patienten slutförd 2006
CMC-P003 (Rief et al, Invest Radiol, 2010, 45:565-71)	Fas II	20 patienter med levermetastaser fick Mangoral		Sista patienten slutförd 2009
CMC-P004 (Brismar et al, Eur Radiol, 2012, 22:633-41)	Fas II	20 patienter med levermetastaser fick Mangoral		Sista patienten slutförd 2007
CMC-P005	Fas II	17 patienter med levermetastaser fick Mangoral		Sista patienten slutförd 2009
CMC-P010 (Albiin et al, MAGMA, 2012, 25:361-8)	Fas II	32 friska försökspersoner fick Mangoral		Sista friska försökspersonen slutförd 2010

Not: Studien CMC-P005 publicerades inte. Vad gäller det primära målet med studien, visade resultaten ingen skillnad i återgivning av gallgången mellan 2,5 och 4 timmar efter administrering av Mangoral eller mellan 800 mg och 1600 mg av Mangoral. Effekten på återgivningen av lever och fokala leverlesjoner (vilket var ett sekundärt mål med studien) var bättre efter administrering av Mangoral, och säkerhetsresultaten låg även i linje med vad som visades i de andra genomförda fas II-studierna av Mangoral, d.v.s. att inga betänkligheter avseende säkerheten identifierades och produkten ansågs säker och väl tolerabel.

Källa: Ascelia Pharma

Resultaten pekar tydligt på att MR med Mangoral har fördelar jämfört med oförstärkt MR vad avser visualisering av och signalstyrka i levern, antal upptäckta metastaser, avgränsning av fokala leverlesjoner, avgränsning och storlek av levermetastaser, avgränsning av blodkärl i levern och den totala bildkvaliteten. Mangoral har bättre kontrastverkan i själva levern jämfört med gallgångarna och kan därför möjligen vara till mindre nytta för att upptäcka gallgångscancer, som är en mycket svårbehandlad form av levercancer. I en studie CMC-004 jämfördes Mangoral med det gadoliniumbaserade kontrastmedlet Multihance och visade likvärdiga resultat. Mangoral gav fler falska positiva resultat vilket möjligen kan ha berott på brister i studiedesignen. I denna studie användes biopsier och annan bilddiagnostik som referensstandard.

Ascelia har även genomfört en retrospektiv blindstudie där samtliga bilddata från kliniska studier och compassionate use-användning har bedömts av en "blindad" granskare (professor Rendon Nelson vid Duke University Medical Center, North Carolina, USA). Jämfört med oförstärkt MR fann granskaren 33 procent fler leverlesjoner, tillförlitligheten i upptäckt av lesioner förbättrades från 82 till 92 procent och även kvalitativa parametrar av visualisering av lesioner förbättrades på ett statistiskt signifikant sätt.

Fas III-studie ska inledas i höst

Ascelia förbereder för närvarande en fas III-studie med Mangoral med målsättningen att efter studien ansöka om och erhålla marknadsgodkännande från de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna. Planen är att kunna inleda studien under hösten 2019. Då Mangoral adresserar en patientgrupp för

vilka dagens diagnosmetoder är olämpliga eller otillräckliga, och därtill har sår läkemedelsklassificering, underlättas den vidare kliniska utvecklingen avsevärt jämfört med exempelvis cancerbehandlingar.

Gynnsamt studieupplägg då Mangoral jämförs med oförstärkt MR...

Bolaget har fått positiv återkoppling från FDA rörande studieupplägget. Förutom säkerhet är målsättningen att visa förbättrad upptäckt och visualisering av lesioner (sjukliga förändringar) i levern vid MR-undersökning med Mangoral, jämfört med MR utan kontrastmedel. Varje patient kommer att jämföras med sig själv, då de först undersöks med MR utan kontrastmedel och därefter med MR med Mangoral. Planen är att rekrytera upp till 200 patienter som studeras under 72 timmar. I studien kommer patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) med konstaterade eller misstänkta leverlesioner att ingå. Såväl patienter med levermetastaser som spridit sig från primära tumörer utanför levern (exempelvis vid kolorektalcancer) som patienter med primär levercancer kommer att inkluderas.

...kort uppföljning talar för snabb studie

Bolaget bedömer att studien kommer att ta ungefär ett år att genomföra. Planen är inkludera ett ganska stort antal kliniker (dryga trettioåttio) i såväl Europa som USA vilket borde ge goda förutsättningar för att hålla en god rekryteringstakt och därmed följa tidplanen.

Studieupplägget påminner om den registreringsgrundande studien för kontrastmedlet Dotarem som godkändes för undersökning av det centrala nervsystemet 2013. En betydelsefull aspekt är att ingen verifiering av resultaten mot referensstandard (exempelvis biopsi eller uppföljande bilddiagnostik) kommer att behövas. Detta kombinerat att uppföljningstiden endast är tre dygn (jämfört med månader eller år som är legio för cancerbehandlingar) innebär att studien kan förkortas väsentligt.

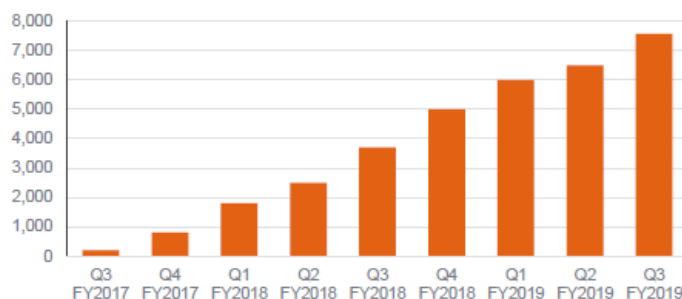
Nyligen har Ascelia rapporterat om återkoppling från den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA gällande det kliniska utvecklingsprogrammet för Mangoral. EMA underströk värdet av informationen avseende Mangorals betydelse för handläggning av patienter och Ascelia förtydligade att studien kommer att generera sådan data.

Nytt snabbväxande kontrastmedel lovande referens

Även om kontrastmedel generellt är en relativt mogen marknad där produktutvecklingen går långsamt sker ändå viss innovation. Ett närliggande exempel till Ascelia är svenska Spago Nanomedical som utvecklar kontrastmedel för cancerdiagnostik baserade på nanomaterial. Spagos produktkandidat SpagoPix innehåller liksom Mangoral mangan, även om verkningsmekanismen och cancerindikationerna är annorlunda. SpagoPix är i en relativt tidig utvecklingsfas (en fas I-studie väntas påbörjas inom kort).

Bolaget Blue Earth Diagnostics lanserade 2016 kontrastmedlet Axumin för postionsemissionstomografi (PET) vid uppföljning efter kirurgi i prostatacancerpatienter för att upptäcka återkommande cancer. Det är ett kontrastmedel som är målstyrt mot vissa strukturer som är vanligare i prostatacancer celler än i frisk vävnad och som avger strålning som kan upptäckas med PET. Axumin är så vitt vi kan bedöma unikt inom detta diagnosområde och visar snabb tillväxt, per den 30 september 2018 hade 28 000 patienter undersökts med kontrastmedlet. Under tolv månadersperioden oktober 2017 till september 2018 rapporterades en försäljning om cirka 59 MGBP. Axumin har betydligt högre prissättning (cirka 3 500 USD per undersökning) än traditionella kontrastmedel. Axumin adresserar en större marknad än vad Ascelia åtminstone inledningsvis siktar på med Mangoral. Exemplet visar dock på möjligheterna att framgångsrikt lansera innovativa och relativt sett högt prissatta kontrastmedel mot marknader med ett tydligt medicinskt behov.

Försäljningsutveckling för Axumin (doser)



Källa: Syncona

Marknad för Mangoral

Magnetrontgen med kontrastmedel standard för leverundersökning

Tidig upptäckt av metastaser är avgörande för att förlänga överlevnad för cancerpatienter. Som exempel är femårsöverlevnaden i USA vid kolorektalcancer generellt relativt god (64% (källa: SEER)). Om canceren redan är spridd till andra organ vid diagnos sjunker emellertid femårsöverlevnaden till 14%. I synnerhet vid kolorektalcancer är det tyvärr vanligt att metastaser uppstår i levern. Men även i dessa fall kan överlevnadsförutsättningarna förbättras drastiskt om metastaser kan upptäckas tidigt och avlägsnas kirurgiskt.

Det finns flera möjliga metoder för bilddiagnostik för att upptäcka cancer, som datortomografi (CT), postionsemissionstomografi (PET-CT), ultraljud och magnetrontgen. Magnetrontgen med kontrastmedel anses allmänt vara att föredra vid undersökning av levern då evidens tyder på att metoden är bättre för att upptäcka mindre leverlesioner.

Gadolinium är förknippat med risker...

Kontrastmedel används för att förbättra synligheten av kroppens strukturer och i synnerhet för att upptäcka abnormiteter som metastaser. De kontrastmedel som används vid magnetröntgen är baserade på gadolinium. Gadolinium har goda egenskaper som kontrastförstärkare och har därför nått bred användning. I patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion kan gadolinium som nämnts emellertid orsaka nefrogen systemisk fibros (NSF), ett allvarligt och livshotande tillstånd som karakteriseras av att det bildas bindväv i huden som blir förtjockad, grov och hård, vilket ibland leder till kontrakturer och orörlighet i leder. Patienter med NSF kan ha systemiskt engagemang av andra organ, däribland lungor, lever, muskler och hjärta. NSF är lyckligtvis sällsynt, incidensen uppskattas till omkring fem procent i patienter med gravt nedsatt njurfunktion som fått gadoliniumbaserade kontrastmedel (Perez-Rodriguez, J. et al, "Nephrogenic Systemic Fibrosis", *Radiology*, 2009), men de svåra konsekvenserna gör att risken tas på stort allvar.

Nya former av gadoliniumbaserade kontrastmedel, så kallade makrocycliska kontrastmedel, ger minskad frisättning av fritt gadolinium jämfört med de traditionella så kallade linjära kontrastmedlen och anses därför mer säkra. Makrocycliska kontrastmedel har emellertid ett lågt upptag i levern och nyttan för att undersöka levern är därför begränsad. Det linjära kontrastmedlet gadoxetinsyra (varumärke: Primovist/Eovist (tillverkare: Bayer)) är indikerat för upptäckt och karaktärisering av fokala leverlesioner. Gadoxetinsyra anses ge måttligt hög risk för NSF, vilket innebär att bara en dos högst var sjunde dag kan ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR<30), om användning inte kan undvikas. Gadobensyra (Multihance (tillverkare: Bracco)) är ett annat linjärt kontrastmedel som anses leverspecifikt och som är indikerat för leverdiagnostik i EU (men inte i USA där det dock används *off-label*). Liksom för gadoxetinsyra bedöms risken för NSF vara måttligt hög och samma restriktioner vad gäller användning i patienter med nedsatt njurfunktion ska tillämpas. Risken för NSF är kopplad till den ackumulerade dos som patienten får och Mangoral's fördelar är därför i synnerhet tydliga när det är påkallat med upprepade undersökningar.

Stadier av kronisk njursjukdom

Stadium	Beskrivning	eGFR	Prevalens
1	Njursjukdom med normal njurfunktion	> 90	3%
2	Njursjukdom med lätt nedsättning av njurfunktion	60-89	3%
3	Måttligt nedsatt njurfunktion	30-59	4%
4	Avancerad njursvikt	15-29	0,2%
5	Terminal njursvikt	< 15	0,1%

Källa: Internetmedicin. Njurfunktion bedöms genom att mäta filtrationshastigheten i njurarnas glomeruli där den primära filtreringen av blodet sker. Denna kan estimeras genom det så kallade eGFR-värdet som bygger på plasmakoncentrationen av kreatinin och/eller cystatin C. Prevalens anger förekomst i befolkningen i stort.

...vilket öppnar möjligheter för Mangoral

Ascelia ser en målgrupp på omkring 280 000 patienter per år i USA, EU och Japan för Mangoral. Uppskattningen är baserad på en bedömning av samtidig förekomst av (i) cancerformer där det finns en stor risk för spridning till levern

samt även primär levercancer och (ii) kronisk njursvikt av grad 4 och 5 samt patienter med grad 3 med akut försämring. Skattningen är justerad såväl för att kronisk njursjukdom och cancer är vanligare i äldre åldrar som att cancer är vanligare i patienter med kronisk njursjukdom.

Ascelias uppskattning av adresserbar marknad för Mangoral

TOP-DOWN-ANALYS

Uppskattat antal cancerpatienter 2020 ('000) ⁵⁾	US	EU28 ⁶⁾	Japan
Kolorektalcancer	570	1 441	491
Levercancer	64	133	120
Andra relevanta cancerformer (bröst-, lung- och magsäckscancer)	1 792	2 875	992
Totalt	2 427	4 449	1 603

- 1 Åldersdistribuerad prevalens av CKD i valda cancerindikationer
- 2 Justera för högre cancerrisk hos patienter med CKD

Adresserbara CKD-patienter ('000) ⁸⁾	US	EU28 ⁶⁾	Japan
CKD 4/5	37	46	30
CKD 3 med akut försämring	55	69	45
Totalt antal CKD-patienter för Mangoral	92	116	75

- 3 Skanning per CKD-patient – justerat för skanningsfrekvens och graden av nydiagnostiserade patienter i cancerindikationerna

# Mangoral-skanningar årligen ('000)	64	95	61
--------------------------------------	----	----	----

Källa: Ascelia

Ascelia antar att detta motsvarar en potential om 220 000 undersökningar med Mangoral årligen.

Hög prissättning ger stor marknadspotential i avgränsad målgrupp

Marknaden för MR-kontrastmedel uppskattas av olika källor till mellan en miljard EUR (Källa: Guerbet) och 1,4 miljarder USD (GlobalData). Kontrastmedels-tillverkaren Guerbet bedömer att det görs 29 miljoner MR-undersökningar årligen med kontrastmedel. Spago uppskattar sin tur att onkologi utgör 25-30 procent av marknaden, således (om vi väger samman dessa uppskattningar) knappt åtta miljoner undersökningar. Det indikerar att den marknad som Ascelia i första hand siktar på alltså svarar för mindre än tre procent i volym av onkologisegmentet.

Ascelia har genomfört intervjuer med mer än 25 sjukvårdsbetalare (exempelvis amerikanska försäkringsbolag) för att bedöma tillgänglighet till ersättningssystem, separata ersättningsmodeller och prissättning. Återkopplingen ger stöd åt utsikterna att Mangoral kan erhålla en unik kod i ersättningssystemen vilket möjliggör värdebaserad prissättning. Bolaget bedömer att kostnaden för Mangoral kan uppgå till 1 500 till 3 000 USD per dos, vilket skulle innebära en vårdkostnad omkring 2,5 till 4 gånger vad en MR-undersökning med kontrastmedel kostar idag (i USA). Baserat på denna prissättning och målpopulationen ser Ascelia en marknadspotential för Mangoral på 350-500 MUSD årligen.

Ökad oro för gadolinium i hjärnan potentiell drivkraft

En inte oviktig möjlig ytterligare drivkraft för Mangoral är den ökande oron för gadoliniumansamling i hjärnan. Detta har tagit sig uttryck i att flera så kallade linjära gadoliniumkelat har dragits bort från europeiska marknader och att gadoliniumbaserade kontrastmedel har försetts med ytterligare varningstexter. Det finns visserligen ännu inga bevis på att gadoliniumdepåer i hjärnan orsakar skador. Då de enda leverspecifika gadoliniumkontrastmedlen är linjära kan emellertid oron öka benägenheten att istället använda Mangoral.

På längre sikt finns möjligheten att studier kan bekräfta att användning av Mangoral förbättrar överlevnad hos patienter med nedsatt njurfunktion och med levermetastaser, genom förbättrad upptäckt av behandlingsbara metastaser. Ett sådant material kan ta ganska lång tid att sammanställa, men skulle utgöra ett kraftfullt försäljningsargument.

Etablerad behandling i ny förpackning

Ascelias andra läkemedelskandidat, Oncoral, är en tablettberedning av cellgiftsläkemedlet Irinotecan. Irinotecan utvecklades och lanserades av Pfizer under varumärket Camptosar. Irinotecan är godkänt för behandling av kolorektalcancer i kombination med 5-fluorouracil och leucovorin (kombinationen kallas FOLFIRI). Irinotecan är även godkänt som andra linjens behandling i bukspottkörtelcancer. Behandlingen är inte specifikt godkänd för magsäckscancer men *off-label* användning förekommer.

Irinotecan omvandlas i levern till SN38 som i sin tur hämmar topoisomeras 1, ett enzym som är en del i kedjan som möjliggör DNA-kopiering.

Irinotecan jämfört med andra cellgiftsbehandlingar

Cellgiftsbehandling ges normalt som kombination av flera preparat för att öka effekt men det ska samtidigt vägas mot ökade biverkningar. Platinabaserade behandlingar är "av hävd" en komponent i förstahandsbehandling i exempelvis spridd kolorektalcancer och magsäckscancer. En förklaring till den starka positionen jämfört med exempelvis Irinotecan är ett mer omfattande studieunderlag med längre uppföljning vad gäller överlevnad för platinabaserade behandlingar. Vi hittar dock inga studier som visar på någon tydlig skillnad i effekt jämfört med Irinotecan. Båda har tydliga biverkningar (som försämrade blodvärden – neutropeni – vilket i sin tur försvagar immunförsvaret) men möjligen med en viss fördel för Irinotecan då platinabaserade behandlingar ofta ger upphov till perifera nervskador. Då Irinotecan inte längre omfattas av patentskydd finns det begränsat med incitament att starta nya större kliniska studier i exempelvis magsäckscancer med traditionellt intravenöst administrerat Irinotecan.

Storaffär visar på intresse för nya formuleringar av Irinotecan

En naturlig väg framåt är utveckling av nya formuleringar, varav Oncoral är ett exempel. Ascelia har beviljats patent i USA och av det europeiska patentverket för en tablettformulering. Patentskyddet löper till 2035, och Ascelia ser möjligheter att erhålla sär läkemedelsstatus i USA och EU i magsäckscancer. Ett annat exempel

på en ny beredning är Onivyde där Irinotecanet är inkapslat i fettpartiklar med syfte att åstadkomma en långsammare frisättning i tumören. Onivyde ges intravenöst och är godkänt i kombination med fluorouracil och leucovorin för behandling av spridd bukspottkörtelcancer för patienter som inte svarat på tidigare behandling med gemcitabin. I januari 2017 köpte Ipsen Onivyde för 575 MUSD plus möjliga milstolpsersättningar på upp till 450 MUSD. Det omfattade USA-rättigheter samt rättigheter till royalties och milstolpar avseende marknader utanför USA.

I dagsläget finns inga godkända formuleringar för oral administrering av Irinotecan. En tablettberedning innebär flera teoretiska fördelar, som bekvämlighet och möjlighet för patienten att behandlas i hemmet i stället för på sjukhus. Den kan också underlätta för kombinationsbehandlingar. Kontinuerlig oral dosering möjliggör även lägre terapeutiska plasmanivåer jämfört med intravenös bolusbehandling. Det talar för mildare biverkningar. Helt orala behandlingar innebär också färre sjukhusbesök och lägre kostnader för sjukhusen.

Kombinationsmöjlighet i magsäckscancer

Oncoral har i fas I-studien utvärderats som kombination med capecitabin som är en tablettberedning av 5-FU. Det möjliggör för en helt oral administrerad cellgiftskombination. Planen är att i vidare klinisk utveckling utvärdera denna behandling tillsammans med en målstyrd behandling i patienter som är HER2-negativa i patienter med inoperabel eller spridd magsäckscancer. Vilken målstyrd behandling det handlar om har ännu inte offentliggjorts. Målstyrda behandlingar på marknaden är angiogeneshämmare och checkpointhämmare. I exempel lungcancer har tydliga synergier mellan PD-1-hämmare och cellgifter kunnat påvisas men resultaten i magsäckscancer har hittills inte varit tydligt övertygande.

Milda biverkningar i fas I-studien bådär gott

Nyligen har en fas I-studie med Oncoral genomförts i Danmark. Studien bestod av två delar där den första delen var en doseskaleringsstudie med Oncoral som enda behandling för att främst utvärdera säkerhet, tolererbarhet och farmakokinetik och etablera en maximalt tolererbar dos. 25 patienter med solida tumörer som genomgått ett flertal behandlingar ingick i studien. Behandlingen var väl tolererad, i synnerhet var hematologiska biverkningar begränsade. Sjukdomskontroll (stabil sjukdom) uppnåddes i 36 procent av fallen (median 19 veckor). Maximalt tolererad dos fastställdes till 21 mg/m².

I den andra delen behandlades 14 patienter med Oncoral (17,5 mg/m²) plus capecitabin (800 mg/m²). Säkerhets- och effektoobservationer liknade vad som uppnåddes i första delen.

Sammantaget bedömer vi att fas I-resultaten är lovande. Studien var inte utformad för att visa effekt och det går inte att dra några egentliga slutsatser i detta avseende (kort studieperiod, svårt sjuka patienter). Vi anser att de milda biverkningarna är det mest positiva beskedet. Den jämförelsevis låga dosen av Oncoral/Irinotecan (upp till 21 mg/m² (per dag) jämfört med 125 till 180 mg/m² (per vecka) för Camptosar) är troligen en förklaring.

Marknad för Oncoral

Magsäckscancer är svårbehandlat

Ascelia ser magsäckscancer som förstahandsindikation för Oncoral.

Magsäckscancer är den vanligaste formen av magcancer. Magcancer kan även uppstå i exempelvis matstrupen och i den gastroesofageala övergången mellan matstrupen och magsäcken. Magsäckscancer uppstår i magsäckens slemhinnor och är i de flesta fall så kallat adenokarcinom, det vill säga uppträder i körtelvävnad. Magsäckscancer är den femte vanligaste cancerformen. Det finns en märkbar variation i incidens mellan olika regioner, exempelvis är magsäckscancer betydligt vanligare i Japan, Sydkorea och Sydamerika än i USA. I USA uppskattas antalet årliga nya fall till omkring 26 000, i EU/EES 82 000 och i Japan omkring 115 000 (källa: GLOBOCAN).

Femårsöverlevnaden är globalt sett låg, omkring 25-30 procent. Detta då magsäckscancer ofta upptäcks sent när kirurgi inte längre är lämpligt. I Japan är femårsöverlevnaden klart högre (> 50 procent) då tydliga satsningar på screening genom röntgen och endoskopi har medfört tidigare upptäckt och behandling av cancer.

Om cancer upptäcks i en tidig fas är kirurgi där delar eller hela magsäcken tas bort (beroende på var tumörerna är lokaliserade) förstahandsbehandling alternativt avlägsnande av tumörvävnad genom resektion med endoskopi (relativt ovanligt i Västvärlden). Kemoterapi kan användas före och/eller efter kirurgi.

Brist på effektiva målstyrda behandlingar

För patienter med framskriden (spridd eller inte kirurgiskt behandlingsbar) magsäckscancer (omkring 50 procent av fallen vid upptäckt (Ghosn, M., et al., "Metastatic gastric cancer treatment: Second line and beyond", *World Journal of Gastroenterology*, 2016) är en kombination av platinabaserad cellgiftsbehandling och fluoropyrimidin förstahandsbehandling (i Japan används en tablettberedning av fluoropyrimidin kallad S-1), eventuellt med tillägg epuribicin. Patienter med uttryck av HER2 (omkring 20-25 procent av populationen) får normalt antikroppsbehandlingen trastuzumab (Herceptin) som tillägg.

Det finns inga tydliga riktlinjer för andra linjens behandling. I Västvärlden avstår man i många fall från sådan behandling med hänsyn till patientens allmäntillstånd. Angiogeneshämmaren Cyramza (hämmar tumörers förmåga att bilda nya kärl) med eller utan tillägg av paclitaxel är godkänt i andra linjen. Immunterapi med checkpointhämmare är godkänt för patienter som inte svarat på två eller fler tidigare behandlingar (pembrolizumab/Keytruda). Nivolumab/Opdivo är godkänt i Japan för andra linjens behandling. Nyligen rapporterade Merck topline-resultat från Keynote-062-studien, där pembrolizumab med eller utan kemoterapi (cisplatin plus 5-FU) undersöktes som första linjens behandling i PD-L1-positiva patienter. Resultaten var nedslående då ingen förbättrad överlevnad jämfört med kemoterapi kunde observeras.

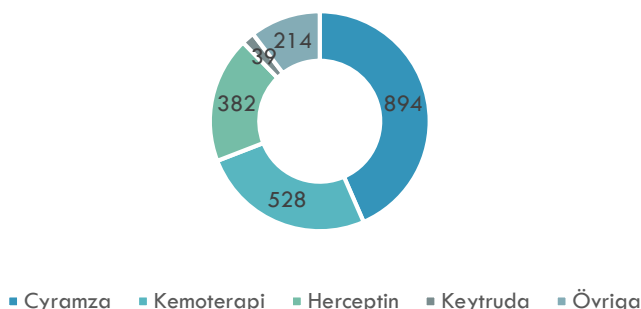
Marknaden för magsäckscancer

Läkemedelsmarknaden för magcancer (inklusive matstrupscancer och cancer i den gastroesofageala övergången) uppgick till 1,9 miljarder USD 2016 (Källa: Nature/Decision Resources) i G7-länderna. Japan stod för halva den marknaden.

Bristen på effektiva målstyrda behandlingar begränsar den kommersiella marknaden, som således till en stor del utgörs av cellgiftsbehandlingar. I försäljning räknat är Cyramza i tätposition. Enligt *Decision Resources* (maj 2018) spås marknaden växa kraftigt till över tolv miljarder USD 2026, drivet främst av checkpointhämmare. Det finns emellertid en risk att detta är en för optimistisk bedömning då klassen ännu inte gjort något större avtryck på marknaden, och utmaningarna understryks av motgången för Keytruda nyligen i fas III-studien Keynote-062 (se ovan). I noteringsprospektet hänvisar Ascelia till en marknadsuppskattning av *GlobalData* som spår en marknad på 4,2 miljarder USD 2022.

Eftersom prevalensen i Västvärlden är låg uppfyller magsäckscancer generellt kriterierna för särskild läkemedelsklassificering i USA och Europa, däremot troligen inte i Japan.

Bedömd marknad för magsäckscancer 2018 (MUSD)



Källa: GlobalData

Prognoser

Mangoral

Kliniker ser stor nytta med ett kontrastmedel för riskgrupp

Vi bedömer att Ascelias uppskattning av målpopulation är rimlig. Ett stort medicinskt behov i en väl avgränsad patientgrupp talar vidare för möjligheter till hög penetration. Enligt en enkät som bolaget utfört med radiologer i USA svarade 85 procent att de sannolikt eller mycket sannolikt kommer att använda Mangoral i målpopulationen med kraftigt nedsatt njurfunktion.

En nyckelfråga är i vilken utsträckning Mangoral kommer att användas i patienter med redan måttligt nedsatt njurfunktion, en grupp som väger jämförelsevis tungt i bolagets marknadsbedömning. I denna grupp finns också

konkurrens från gadolinium. Enligt samma enkät som ovan svarade 25 procent att de ser risker med att använda gadolinumbaserade kontrastmedel i denna patientgrupp, det vill säga en fjärdedel uttrycker en mer försiktig inställning än FDAs riktlinjer (som anger eGFR < 30 (kraftigt nedsatt njurfunktion) som gräns).

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion utgör stor potential

I vilken mån de mer riskaverta läkarna följer upp sina enkätsvar med handling och anammar Mangoral även för måttligt svåra fall kommer antagligen vara avhängigt klinisk evidens. I det perspektivet är det möjligen en svaghet att ingen verifiering med referensstandard görs i fas III-studien. Vi håller det dock inte för osannolikt att Ascelia, även om det inte är ett krav från myndigheter, kommer att samla in data rörande biopsier för att följa upp fas III-resultaten och om möjligt på detta sätt stärka den kliniska evidensen.

I vårt basscenario har vi antagit att Mangoral kan nå en hög penetration på 67,5 procent i USA och Japan (högre i gravt nedsatt njurfunktion och något lägre i måttligt nedsatt njurfunktion med snabb försämring) och 45 procent i Europa omkring åtta år efter lansering. Den lägre penetrationsgraden i Europa motiverar vi med att detta är en mer heterogen och svårbehandlad marknad.

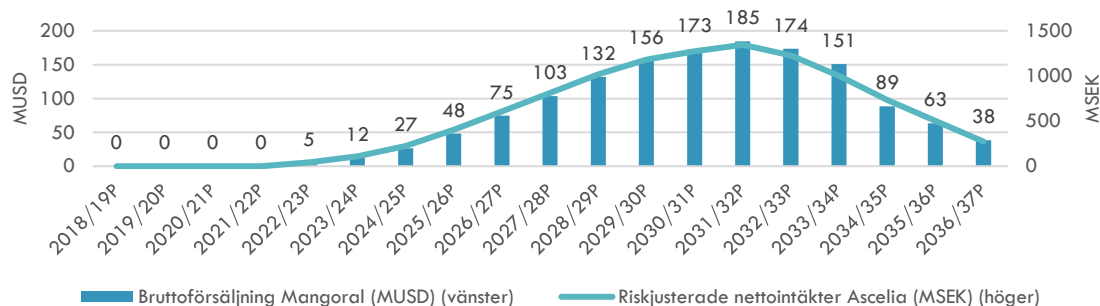
Vi har antagit en prissättning på 2 250 USD per undersökning i USA (genomsnitt av det intervall som Ascelia använt i sin uppskattning) och hälften i övriga världen. Med våra prognoser beräknar vi en icke-riskjusterad toppförsäljning på 185 MUSD. Det motsvarar cirka 40 procent av den marknadsbedömning som Ascelia anger.

Strategi för Japan troligen avhängig eventuell sär läkemedelsstatus

För marknader utanför USA och Europa avser Ascelia att söka partners för kommersialisering. Vi har antagit att Ascelia träffar ett licensavtal för den japanska marknaden och därigenom erhåller royaltyintäkter på 20 procent. Vidare har vi riskjusterat försäljningen på den japanska marknaden med 50 procent, givet att det ännu är osäkert om Mangoral kan erhålla sär läkemedelsstatus i Japan och om ett licensavtal kan träffas.

Vi har som underlag för våra prognoser antagit att sär läkemedelsstatus inte kommer att uppnås i Europa med hänsyn till att EMA tillämpar andra kriterier än FDA. Om Mangoral beviljas sär läkemedelsklassificering, kan det allt annat lika finnas en uppsida till våra prognoser.

Försäljningsprognos Mangoral



Källa: Carlsquares bedömning. Ascelias nettointäkter från den japanska marknaden är riskjusterade royalties.

Vi har preliminärt antagit en bruttomarginal för Mangoral på 90 procent, vilket vi bedömer ligger tydligt över andra kontrastmedelstillverkare. Vi har baserat det på en bedömd premieprisättning jämfört med befintliga kontrastmedel. Vi har antagit omkostnader på i genomsnitt knappt 40 procent av försäljningen, inkluderat antagen fördelningsmarginal till externa distributörer. Det motsvarar i sin tur en rörelsemarginal på drygt 50 procent, vilket vi bedömer ligger en bit över etablerade sälläkemedelsbolag.

Oncoral

Potential svårbedömd innan utvecklingsstrategi klargjorts

Baserat på externa marknadsuppskattningar (*Decision Resources, GlobalData*) svarar cellgiftsbehandlingar i magsäckscancer i dagsläget för en marknad på över 500 MUSD.

Ascelia ser en målgrupp inom framskriden (icke-resektierbar eller metastaserad) HER2-negativ magsäckscancer. Som vi beskrivit ovan finns ett antal konkurrerande behandlingar i dagsläget. Enligt rådande riktlinjer (exempelvis ESMO) rekommenderas i första hand kombinationen av platina och 5-FU.

Läkemedelsbehandlingar för framskriden magsäckscancer

Typiska regimer som förstahandsbehandling av framskriden magsäckscancer	USA	Europa	Japan	Typ av regimer
Trastuzumab (med platinum eller fluorouracil/capecitabine) i HER2-positiva tumörer (20%)	✓	✓	✓	
Epirubicin, cisplatin och 5-FU	✓	✓		
Epirubicin, oxaliplatin och capecitabine	✓	✓		
Cisplatin och 5-FU	✓	✓		
Docetaxel, cisplatin och 5-FU	✓	✓		
S-1 och cisplatin		✓	✓	
Regimer i framskriden sjukdom efter förstahandsbehandling med kemoterapi – inget standardalternativ för behandling	USA	Europa	Japan	Typ av regimer
Ramucirumab (ensamt eller med paclitaxel)	✓	✓	✓	
5-FU/capecitabine och off-label irinotecan (FOLFIRI/XELERI)	✓	✓		
5-FU/capecitabine och oxaliplatin (FOLFOX/XELOX)	✓	✓	✓	
Off-label irinotecan eller 5-FU och cisplatin	✓	✓	✓	
S-1 och off-label irinotecan			✓	

Källa: Ascelia Pharma

Det är en tydlig utmaning att tränga sig in i första linjen. En helt oral behandling ger allt annat lika en fördel men till syvende och sist handlar det om visa bättre effekt vad gäller överlevnad även på längre sikt. I dagsläget vet vi inte heller hur kombinationsregimen med Oncoral kommer att se ut där valet av målstyrd terapi är en avgörande komponent. I andra linjen ser konkurrensläget lättare ut då det är naturligt att byta behandling för patienter som inte svarat på en första linjens behandling där platina ingår. Redan idag används också (intravenöst) Irinotecan för dessa fall "off label".

Vi antar att målgruppen utgör omkring 50 procent av antalet årliga nya fall av magsäckscancer. I västvärlden upptäcks magsäckscancer vanligen senare än i Japan och USA och Europa utgör därför enligt vår bedömning de största målmarknaderna för framskriden magsäckscancer även om själva incidensen av magsäckscancer är högre i Japan.

Antaganden målmarknad Oncoral

	Första linjen	Andra linjen	Totalt
Incidens magsäckscancer	224 500		
Framskriden magsäckscancer			
USA	23 400	7 800	
EU	69 700	15 700	
Japan	20 700	6 900	
HER2-	78,5%	78,5%	
Målpopulation	89 333	23 864	113 197
% av incidens magsäckscancer	40%	11%	50%

Källa: Globocan, Carlsquares bedömning

Särläkemedelsstatus kan ge högt värde per behandling

Vi har preliminärt antagit att Oncoral kan nå en penetration på omkring 15 procent av denna marknad. Baserat på en prissättning i linje med Onivyde (cirka 160 000 SEK per år och patient enligt TLV) har vi antagit en årlig intäkt per patient på omkring 20 000 USD (globalt snitt). Med våra antaganden nås en toppförsäljning för Oncoral på cirka 350 MUSD.

Värderingsansats

Värderingsantaganden för Mangoral

Vår värdering av Mangoral i basscenariot baseras på de antaganden om försäljning vi har presenterat ovan. Projektet befinner sig på tröskeln till fas III-studier. Vi har antagit en sannolikhet till lansering på 59 procent. Antagandet baseras på historisk sannolikhet till lansering för särläkemedel i fas III enligt statistik från *Biotechnology Innovation Organization* (BIO) (65,7 procent). Vi har därtill antagit en sannolikhet att fas III påbörjas på 90 procent.

Vi har räknat med återstående kliniska utvecklingskostnader samt regulatoriska kostnader för att nå marknadsgodkännande och erhålla kostnadsersättning på nyckelmarknader på knappt 200 MSEK.

Vi har antagit ett licensavtal för den japanska marknaden omfattande upfront- och milstolpsersättningar på upp till 83 MUSD för Ascelia, varav vi antar att 60 procent i slutändan faller ut. Vi har inte särskilt mycket data kring villkor för licensavtal avseende kontrastmedel. Som referens har vi använt Pledpharmas avtal rörande Pledox för den asiatiska marknaden. Även om Pledox är avsedd som en behandling för kemoterapiinducerad nervskada bygger läkemedelskandidaten på ett modifierat manganbaserat kontrastmedel. Som vi beskrivit ovan har vi gjort en ytterligare riskjustering för lansering på den japanska marknaden på 50 procent, med hänsyn till att strategi för kommersialisering och möjlighet till marknadsskydd i det här läget fortfarande är okända parametrar. Samma riskjustering appliceras för en licensaffär.

I vår värdering av Mangoralprojektet har vi använt en diskonteringsränta på 14,5 procent. Detta baserat på en riskfri ränta på 0,2 procent, ett betavärde på 1,3 och en riskpremie på 11 procent. Den senare bygger på PwC:s *Riskpremiestudien 2019* och utgörs av en marknadsriskpremie på 6,8 procent och ett storleksbaserat tillägg på 4,2 procent. Betavärdet är ett snitt för biotechbranschen enligt *Damodaran Online*.

Värderingsantaganden för Oncoral

För Oncoral har vi antagit en sannolikhet till lansering på omkring 16 procent. Det är tydligt över historisk sannolikhet för framgång för läkemedelsprojekt i fas II (omkring åtta procent enligt BIO). Premien motiverar vi med att Irinotecan redan är en godkänd cancerbehandling.

Ascelias strategi är att utlicensiera Oncoral efter fas II. Nedan listar vi ett antal licensaffärer för projekt som avser omformuleringar av cellgiftsbehandlingar:

Översikt licensaffärer nya generationer av cellgiftsbehandlingar

Bolag	Partner	Projekt	Indikation	Fas	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties
Nektar	Daiichi	Onzeald	Avancerad bröstcancer	III	80	20	Tvåsiffriga
Madrgal	Tarveda	HSP90-konjugat	Solida tumörer	Prekl.	249	?	Ensiffriga
Merrimack	Ipsen	Onivyde	Flera cancertyper	Marknad	1025	575	Nej
CytRx	Nantcell	Aldoxorubicin	Cancer	III	356	13	Tvåsiffriga
CellAct	Mundipharma	CAP7.1	Gallgångscancer	II	250	?	Tvåsiffriga
Medel					392	203	
Median					250	20	

Källa: Bolagsuppgifter, Carlsquares bedömning

Urvalet är begränsat och affärerna varierar ganska mycket i storlek och struktur. Utifrån denna översikt beräknar vi ett medianvärde på en licensaffär på 250 MUSD, vilket vi använder som antagande om villkor även för Oncoral. Därtill antar vi royalties på 15 procent.

Vi använder oss av motsvarande antaganden som för Mangoral vad gäller diskonteringsräntan. Vi bedömer att Ascelia kommer att behöva ytterligare finansiering för att kunna genomföra en fas II-studie med Oncoral. Mot den bakgrunden har vi adderat en ytterligare riskpremie på fem procent för Oncoralprojektet, vilket ger en diskonteringsränta på 19,8 procent.

Vi ser tydlig uppvärderingspotential

Nedan sammanfattar vi vår värdering av summan av delarna i Ascelia:

Värdering av summan av delarna i Ascelia Pharma

	Toppförsäljning (MUSD)	Riskjusterat NPV (MSEK)	Per aktie (kronor)	Antagande
Mangoral	185	465	19,8	Se ovan
Oncoral	350	119	5,1	16 % chans till lansering, 15 % royalties, 250 MUSD milst.
Overhead		-66	-2,8	20 MSEK/år till 2024
Nettokassa/-skuld		222	9,4	Per 2019-06-30 (P)
Totalt		739	31,5	23,6 miljoner aktier
Personaloptioner		-20		
Efter utspädning		719	30,6	

Källa: Carlsquares bedömning

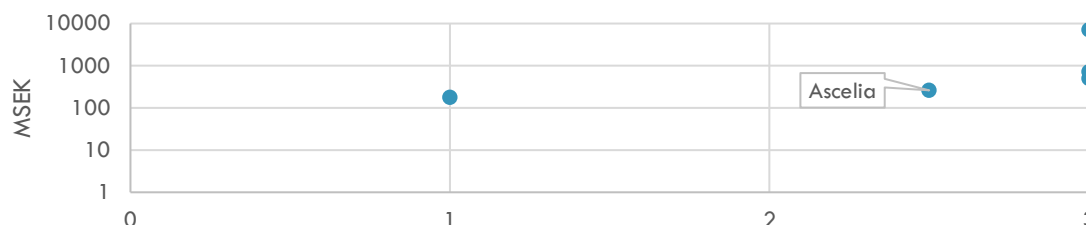
Sammantaget beräknar vi ett riskjusterat motiverat värde om cirka 740 MSEK för Ascelia, motsvarande 30,6 kronor per aktie efter full utspädning från personaloptioner.

- I ett optimistiskt scenario (BULL), på cirka sex månaders sikt, räknar vi med att fas III-studien med Mangoral påbörjas och antar höjd sannolikhet till lansering som följd. Vi antar också samma penetration för Mangoral i Europa som i USA, vilket totalt ger en toppförsäljning (brutto) på drygt 200 MUSD. Vi använder också ett lägre avkastningskrav på 12,8 procent för Mangoral och 17,8 procent för Oncoral (motiverat av en lägre storleksbaserad premie). Med vår värderingsmodell landar värdet på cirka 970 MSEK eller 40 kronor per aktie efter utspädning.
- I ett pessimistiskt scenario (BEAR), också på sex månaders sikt, dröjer start av fas III-studien. Vi använder också mer konservativa antaganden om prissättning för Mangoral (1 500 USD per undersökning i USA, hälften i Europa) och räknar inte med den japanska marknaden i vår modell. Antagen toppförsäljning (brutto) halveras jämfört med basscenariot. I det läget sjunker det motiverade värdet till omkring 430 MSEK eller 18 kronor per aktie efter utspädning.

Låg värdering jämfört med andra noterade bolag i motsvarande utvecklingsfas

Som ofta inom läkemedelsutveckling är det en utmaning att hitta konkurrenter som är direkt jämförbara med Ascelia. Vi använder därför inte relativvärdering specifikt som angreppssätt i vår värderingsmodell. Som referens har vi sammanställt värdering för ett urval av andra svenska bolag med kliniska projekt som är inriktade mot behandling, diagnostik eller vård vid cancer värderas. Vid cancerbehandling har vi studerat bolag som utvecklar innovativa formuleringar av etablerade behandlingar. På x-axeln anges klinisk fas för det längst framskridna projektet, på y-axeln anges teknologivärde (börsvärde minus beräknad nettokassa).

Klinisk fas och teknologivärde för urval av jämförelseobjekt



Källa: Thomson Reuters, Carlsquares. I jämförelsen ingår Isofol, Oncopeptides, Pledpharma och Spago. Skalan är logaritmisk.

Medianvärdet för teknologivärdet i sammanställningen ovan uppgår till mellan cirka 500 och 610 MSEK (med eller utan det högst värderade bolaget, Oncopeptides). För Ascelia motsvarar det ett implicit börsvärde på mellan 720 och 830 MSEK (beräknat på antagen nettokassa per 2019-06-30). Det motsvarar en aktiekurs på mellan 30,7 och 35,4 kronor per aktie för Ascelia. Även om vi inte kan dra alltför stora växlar på detta begränsade urval, bedömer vi att det ger ett visst stöd åt vår värdering baserade på riskjusterade kassaflöden enligt ovan. Föga förvånande värderas fas III-bolagen högre (median av urvalet ovan 720 MSEK (teknologivärde)) vilket talar för att start av fas III-studien för Mangoral blir en viktig värde drivare.

Ägare och ledning

Etablerad Venture Capital-fond störste ägare

Venture Capital-bolaget Sunstone Capital är störste ägare via en av sina fonder. Sunstone är även storägare i andra bolag inom läkemedelsutveckling som Nuevolution, Alligator Bioscience och Cantargia. CMC Spv of 3 April 2017 AB ("CMC SPV") består av aktier som tidigare innehavts av Industrifonden. Bolaget (varav de största ägarna är Sunstone och René Sporgård, styrelseledamot) har skyldighet att dela med sig av vissa försäljningsintäkter som uppstår vid en framtida försäljning av aktier i Ascelia till Industrifonden. Det är något osäkert hur pass långsiktigt CMC SPV:s ägande är (det omfattas i första hand av en lock-up period till mars 2020, se nedan).

Tio största ägarna, 2019-03-31 med justeringar

	%, Kapital
Sunstone Capital	19,2%
CMC Spv of 3 April 2017 AB	13,0%
Øresund-Healthcare Capital K/S	8,9%
Handelsbanken Fonder	5,0%
Fjärde AP-fonden	4,1%
Avanza Pension	2,6%
Styrelsen for Institutioner og Uddannelsesstøtte	2,3%
Spogérd Holding A/S	2,0%
Nordnet Pensionsforsikring	1,9%
Helida Invest ApS	1,7%

Källa: Holdings.se. I tabellen saknas Alto Invest som var "cornerstone Investor" i listningsemissionen med ett åtagande motsvarande cirka fem procent av det totala antalet aktier efter genomförd emission.

Första lock-up-period löper ut inom kort

Innehav som översteg en procent innan emissionen omfattas av en lock-up-period på 365 dagar räknat från första dagen för handel på Nasdaq Stockholm (den 13 mars 2019). Innehav understigande en procent omfattas av en kortare lock-up-period om 90 dagar. Drygt 60 procent av aktierna efter listningsemissionen omfattas av lock-up, och omkring 15 procent av den kortare lock-up-perioden. Det kan inte uteslutas att ett möjligt säljtryck kan uppstå på kort sikt efter att den första lock-up-perioden löper ut i mitten av juni.

Ledande befattningshavare

Verkställande direktör

Magnus Corfitzen är Vd sedan 2014. Han har en lång erfarenhet av såväl operationell verksamhet i Life Science bolag samt som investeringsansvarig för bioteknik och medtechsektorn från bland annat Sunstone och Danske Capital. Han äger 27 180 aktier och 458 856 personaloptioner.

Ordförande

Peter Benson är ordförande och representerar ägaren Sunstone Capital där han är Managing Partner. Han är även ordförande i Alligator Bioscience.

Bolaget har sex anställda i dagsläget. Under 2018 anställdes Carl Bjartmar som Chief Medical Officer. Bjartmar hade tidigare motsvarande position på Wilson Therapeutics som under 2018 förvärvades av amerikanska Alexion. Han är läkare och har omfattande erfarenhet av klinisk utveckling och har tidigare haft ledande positioner i Lundbeck, Sanofi och Genzyme.

Disclaimer

Carlsquare AB, www.carlsquare.com, nedan benämnt Carlsquare, publicerar information om bolag och däribland analyser. Informationen har sammanställts utifrån källor som Carlsquare bedömer som tillförlitliga. Carlsquare kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något som helst finansiellt instrument, option eller liknande. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren.

Innehållet får inte kopieras, reproduceras eller distribueras till annan person utan skriftligt godkännande av Carlsquare. Carlsquare ska 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.

Analysen riktar sig inte till U.S. Persons (så som detta begrepp definieras i Regulation S i United States Securities Act och tolkas i United States Investment Companies Act 1940) och får inte heller spridas till sådana personer. Analysen riktar sig inte heller till sådana fysiska och juridiska personer där distributionen av analysen till sådana personer skulle innebära eller medföra risk för överträdelse av svensk eller utländsk lag eller författning.

Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna och där Aktiespararna i sin tur lagt ut uppdraget att skriva analysen på Carlsquare. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning.

Carlsquare har i övrigt inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Carlsquare har rutiner för hantering av intressekonflikter, vilket säkerställer objektivitet och oberoende.

Analytikern Niklas Elmhammer äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.