



ANALYSGUIDEN - UPPDRAGSANALYS
5 mars 2020

ASCELIA PHARMA

FAS III MED MANGORAL

Innehåll

Studiestart med Mangoral	2
Nästa steg i den kliniska utvecklingen	3
FAS III-studien SPARKLE	3
Förberedelser för marknads lansering	5
Affärer inom sektorn	6
Oncoral.....	6
Prognoser och värdering	7
Vi höjer värdet för Ascelia	7
Disclaimer	9

Fas III med Mangoral

Ascelia har meddelat att första patienten registrerats i fas III-studien SPARKLE. Studien ska rekrytera 200 patienter i upp till 35 kliniker i USA, Europa och Sydkorea. Målet är att resultatet ska kunna meddelas under första halvan av 2021.



Ascelia Pharma har påbörjat sin registreringsgrundande studie för flaggskeppsprodukten Mangoral, som är ett kontrastmedel som ska användas vid MRI-undersökningar, genom att öppna fem kliniker kring årsskiftet 2019. Första patienten kom in i

februari 2020. Eftersom studien har ett enkelt upplägg som liknar det som användes i tidigare fas II-studier, som visat övertygande resultat, tror vi att risken för ett misslyckande är lågt. Mangoral är inte ett läkemedel som ska visa effekt i människor, utan ett diagnostiskt kontrastmedel som ska förbättra bildavläsningar. Det är baserat på mangan som är ett ämne som finns naturligt i kroppen, visserligen i mindre koncentrationer, och som i tidigare studier visat en mycket god toxikologisk profil. Dessutom ges Mangoral som en oral beredning till skillnad från gadoliniumbaserade kontrastmedel som ges intravenöst. Den kliniska risken är därför inte jämförbar med exempelvis cancerläkemedel i fas III. Vid ett godkännande kommer Mangoral att erhålla marknadsexklusivitet i USA i 7 år eftersom det har särsläkemedelsstatus och ett dataskydd i 10 år i Europa. Asien är samtidigt en viktig marknad, men planerna för hur produkten skall rullas ut där är ännu inte klargjorda.

Bolagets andra projekt, Oncoral, en läkemedelskandidat, är en oral formulering av cellgiftet irinotecan. Oncoral förbereds för en fas II-studie samtidigt som en kommersiell utvärdering genomförs. Om fas II-studien genomförs i egen regi kommer finansiering att behövas.

Ascelia har ändrat räkenskapsåret till att följa kalenderåret. Tidigare var det brutet och fjärde kvartalet inträffade i april-juni. Därför har vi valt att visa växelvis halvår och år i utfall och prognoser nedan. Till följd av att Mangoral tagit ett kliv närmare marknaden höjer vi vårt motiverade värde till 41,9 kronor per aktie (tidigare 34,8).

Utfall och prognoser, basscenario

MSEK	2018/19	2019 H1	2020p	2021 H1 p
Nettoomsättning	0	0	0	0
Rörelseresultat	-37	-40	-116	-58
Vinst per aktie, kronor	neg.	neg.	neg.	neg.
Nettokassa	225	184	63	1

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

Datum: 5 mars 2020
Analytiker: Richard Ramanius, Carlsquare
Ulf Boberg, Carlsquare

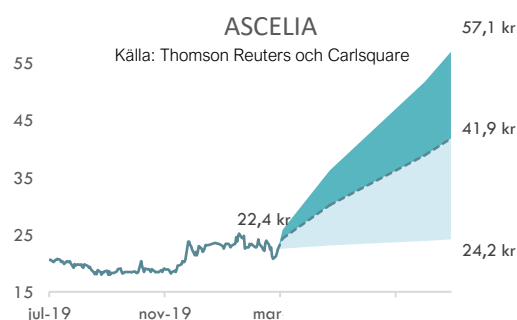
Företagsnamn: Ascelia Pharma AB
Lista: Nasdaq Stockholm Small Cap
Vd: Magnus Corfitzen
Styrelseordförande: Peter Benson
Marknadsvärde: 523 MSEK
Senast: 22,4 kronor
Kort om Ascelia Pharma: Ascelia Pharma utvecklar särsläkemedel för upptäckt och behandling av olika typer av cancer. Bolagets ledande kandidat är Mangoral, ett manganbaserat kontrastmedel för upptäckt och visualisering av levermetastaser i patienter med nedsatt njurfunktion som inte tål kontrastmedel baserade på gadolinium. En ytterligare fördel är att Mangoral kan ges oralt. Bolaget inledde en fas III-studie i februari 2020. Bolagets andra projekt, Oncoral, är en tablettberedning av substansen irinotecan, en cellgiftsbehandling som genomgått en fas I-studie.

Möjligheter och styrkor: Bolaget har inlett en registreringsgrundande studie, SPARKLE, med Mangoral som omfattar 200 patienter. Studien är fullt finansierad. Studieupplägget talar 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 som Ascelia riktar sig mot.

Risker och svagheter: Mangoral saknar patentskydd (patentansökan är nyligen inlämnad). Mangoral är däremot särsläkemedelsklassat i USA men ännu inte i EU eller Japan. En låg rekryteringstakt kan leda till att försäljningsstart skjuts upp. Efter avklarad studie måste produkten registreras i olika länders försäkringssystem till ett rimligt pris för att uppnå försäljningsmålen.

Värdering: Bear 24,2 kr Bas 41,9 kr Bull 57,1 kr





Nästa steg i den kliniska utvecklingen

FAS III-studien SPARKLE

Bolagets huvudprodukt Mangoral, som är ett diagnostiskt kontrastmedel, skall användas vid magnetresonanstomografi (MRI), och testas på 200 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion för att upptäcka (mindre) tumörer i levern. Hittills har bolaget meddelat att patienter från USA, Europa och Sydkorea kommer att inkluderas i studien. Patienterna riskerar allvarliga biverkningar vid användandet av gadoliniumbaserade kontrastmedel, vilka är standard idag för patienter med normal njurfunktion. Gadolinium har dessutom visats ansamlas i hjärnan. Det finns ännu inga studier som visar att detta leder till skador. En rimlig förmodan är att personer med nedsatt njurfunktion även är en riskgrupp vad gäller gadoliniumansamling i hjärnan. Används MRI utan kontrastläkemedel minskar synligheten av tumörer i levern och risken är stor att tumörer kommer att missas. Blir tumören i levern för stor övergår behandlingen från kurativ till palliativ (det vill säga från att rädda patienten till att förlänga livet). Mangoral kan därför vara livsavgörande för denna grupp av patienter.

Bolaget förväntar sig att avrapportera studien redan under första halvan av 2021, vilket är en kort tid för denna typ av studie. Resultaten beräknas komma tre månader efter att sista patienten behandlats. Antal patienter är också litet för en fas III-studie, omkring 200, vilket innebär att kostnaderna kan begränsas. Möjligheten att uppnå godkända resultat ser goda ut. Varje patient utgör sin egen kontroll i studien vilket betyder att ingen jämförelse behöver göras med en annan behandling. Samtidigt har tidigare fas II-studier med Mangoral med ungefär samma upplägg haft tydligt positiva resultat. Mangan, som är den verksamma delen i Mangoral, är ett känt ämne som finns naturligt i kroppen och är nödvändigt för att överleva. Det kan, i likhet med alla ämnen, vara giftigt i för höga doser, men det finns en kunskap om ämnet och dess kretslopp i människokroppen vilket gör det osannolikt att toxicitet skulle uppstå längre fram i studien. Sammantaget gör detta att vi känner oss optimistiska inför kommande resultatutläsning.

I en typisk, enkelt upplagd fas III-studie har man en placeboarm och en undersökningsarm som var och en består av stora grupper av patienter. Resultatet

mäts i skillnaden mellan genomsnittet eller medianen för båda grupperna. I Mangorals fall görs jämförelsen i effekt inte mellan två grupper då ingen placebogrupp ingår, utan mellan samma grupp före och efter behandling. Studien ska visa att bättre bilder erhålls med Mangoral än utan. Det primära måttet är synlighet av leverlesioner/metastaser, mått som en sammanslagning av två variabler: kantskärpa, det vill säga hur skarpa kanterna på metastasen är, samt kontrast, det vill säga synlighet mot bakgrunden. Först genomgår patienten en MRI utan kontrastläkemedel. Därefter får patienten en lösning med Mangoral som tas oralt och en ny MRI-undersökning genomförs. Tre oberoende experter gör bedömningen av MRI-bilder före och efter intag av Mangoral; de ges ett mellanrum på 2 veckor mellan avläsningarna för att undvika bias. Utöver detta tillkommer ett antal sekundära mått baserat på bland annat antal, läge och storlek på upptäckta lesioner. Inklusionskriterier är att patienten är över 18 år, har eller misstänks ha tumörer i levern (leverlesioner) samt en njurfunktion med uppskattad glomerulär filtreringshastighet (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m² eller förhöjning av kreatinin i blodet enligt förbestämda mått.

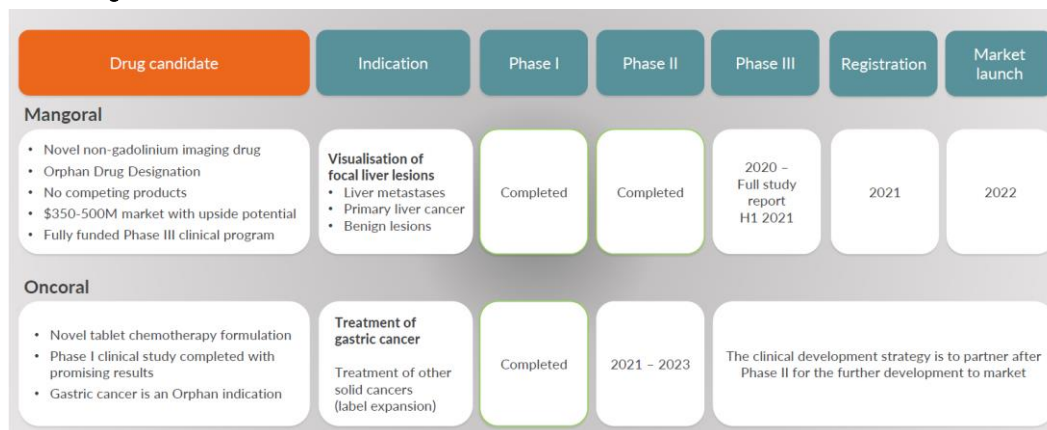
Jämförelse typisk fas III i förhållande till SPARKLE

	Typisk fas III inom cancer	Mangoral fas III
Storlek	Upp till 1000 eller fler	200
Verkningsmekanism	Ofta ny och inte fullt känd	Känd
Studiedesign	Placebokontrollerad dubbelblindad	Varje patient kontrolleras mot sig själv
Mått för att få godkänt	Bättre effekt än annat läkemedel	Bättre effekt jämfört med ingen behandling
Aktiv substans	Ofta en ny molekyl	Mangan
Patientuppföljning	Månader eller år	Dagar

Källa: Ascelia Pharma / Carlsquare

Bolaget hade planerat att få in den första patienten några månader tidigare, men under förutsättning att en god rekryteringstakt kan uppnås under 2020 bör det inte leda till någon försening av marknads lanseringen. Vi bedömer att kassan bör räcka för att slutföra studien under första halvan av 2021. Därför är det viktigt att inga ytterligare förseningar inträffar. Målet att erhålla ett godkännande och inleda marknads lansering under 2022 bedömer vi fortfarande som realistiskt.

Planerad utveckling för Ascelia



Källa: Ascelia Pharma

En viktig fråga är om fler studier kommer att krävas när produkten väl är godkänd för att även godtas av olika länders betalnings- eller försäkringssystem, vilket inte är ovanligt inom medicinteknik och medicinsk diagnostik. Det kan röra sig om studier som visar på hälsoekonomiska fördelar med produkten. Företaget har meddelat att de inte räknar med att några sådana ska behövas. Hälsoekonomiska modeller kan beräknas baserat på data från fas III-studien vilket bör vara gott nog för försäkringssystemen. Eftersom patientgruppen som Mangoral är riktad mot saknar andra alternativ bör det räcka med att erbjuda en produkt som bevisligen fungerar. Det är till exempel inte möjligt att göra studier som jämför Mangoral med andra produkter. Vi bedömer att detta är en fördel vid diskussioner med berörda betalnings- och försäkringssystem. Vi räknar därför inte med kostnader för ytterligare studier i vår värderingsmodell.

Förberedelser för marknads lansering

Företagets mål är att börja sälja Mangoral på USA-marknaden under 2022 i egen regi. Hur försäljningen i Europa ska se ut är ännu inte kommunicerat till marknaden. Det kan vara i egen regi eller genom ett partneravtal. Ett första steg mot marknads lansering har tagits genom anställningen av en ny försäljningschef med tidigare erfarenheter av bland annat utrullningen av Novo Nordisks storsäljande diabetesläkemedel Victoza (försäljning 2018 var 24,333 miljarder DKK). Specialiserade säljare kommer att behöva anställas i USA inför marknads lanseringen år 2022. Huvudfokus för dessa kommer att vara att besöka och utbilda radiologer som utför MRI-undersökningar.

En förutsättning för att uppnå goda volymer är att inte enbart patienter i stadium 4-5 med avancerad eller akut njursvikt behandlas med Mangoral utan även de i stadium 3 med akut njursvikt, då de utgör mer än hälften av patientunderlaget för vår värdering. Det finns dessutom en stor gråzon för vilka patienter som kan dra nytta av Mangoral, vilket utgör en möjlig uppsida. Måttet för njurfunktion, eGFR, är inte ett exakt mått. Samma absolutvärde för två personer behöver inte betyda

att de har samma njurfunktion. Gränsen för njursvikt, i USA ett eGFR <30 mL/min/1.73 m² vid två tillfällen med 90 dagars mellanrum, är dessutom beroende av två måttillfällen. Problemen med att mäta njurarnas funktion och rangordna njursjukdomstillstånd gör att läkare kan dra sig för att använda kontrastmedel med gadolinium. I praktiken finns det sjukhus där patienter med ett eGFR <45 mL/min/1.73 m² inte behandlas med gadoliniumkontrastmedel. Skulle även gränsfallspatienter räknas in i Mangoral's potential ökar marknaden markant. Detta faller dock utanför sårlekemedelsindikationen och skulle innebära att patienter behandlades "off-label". Det är inget vi tar hänsyn till i analysen i ett så här tidigt läge.

Vi bedömer att försäljningskostnaderna kommer att öka ju närmare Mangoral närmar sig marknaden då en försäljningsorganisation behöver byggas upp innan produkten kan börja säljas. En möjlighet att få in kapital vore en utlicensiering av Oncoral, vilket vore en värdehöjare för bolaget. En annan rimlig källa till kapital hade varit en utlicensiering av Mangoral i Asien där försäljning inte ska bedrivas av företaget i egen regi, eller närmare bestämt i Kina, Japan eller Sydkorea. Detta kommer emellertid inte att ske innan en sårlekemedelsklassificering erhålls i vederbörande land eftersom patentskydd saknas. Som tidigare nämnts är ansökan om patentskydd på en ny formulering av Mangoral en positiv värde drivare i dessa områden på längre sikt. Det är emellertid troligt att nya kliniska studier kommer att krävas för den nya formuleringen. I Japan är det precis som i Europa möjligt att erhålla en typ av dataexklusivitet på fyra till tio år när ett nytt läkemedel godkänns. Dataexklusivitet innebär att generika inte får återropa data från den befintliga studien, utan egna kliniska studier måste genomföras. Det är alltså ett annorlunda skydd än ett patent, det vill säga det är ett regulatoriskt skydd. Genom att öppna ytterligare kliniker i Japan vore det möjligt att erhålla ett sådant skydd, men hittills har bolaget inte meddelat att några sådana planer finns. I så fall vore det möjligt att inleda försäljning, men det vore högst sannolikt inte tillräckligt för att sluta ett licensavtal med en partner. I annat fall kommer en kapitalanskaffning troligen att ske i samband med att fas III-studien avslutas. Är resultaten positiva kommer detta troligen att ske genom en riktad emission till institutionella investerare.

Affärer inom sektorn

Vi har tidigare skrivit om Blue Earth Diagnostics som 2016 lanserade kontrastmedlet Axumin, som är avsett för positronemissionstomografi vid uppföljning av patienter som genomgått behandling för prostatacancer. Bolaget köptes av Bracco Imaging för 374 miljoner pund, vilket motsvarar en värdering på 4,5 gånger försäljningen eller 13 gånger EBITDA. Bolaget hade då 60 anställda. Detta ger en fingervisning om vilka värden som kan uppnås för nya diagnostiska läkemedel. Axumin bör dock ha en större marknad och större potential än Mangoral. Priset för en dos i USA är runt 4000 dollar, vilket är högre än den förväntade prissättningen för Mangoral, samtidigt som indikationen också är väsentligt större (män med prostatacancer som genomför en kirurgisk borttagning av prostatan som sedan får förhöjda PSA-värden).

Oncoral

I samband med noteringsemissionen meddelades att 5 till 10 procent av netto-beloppet från teckning samt övertilldelning (cirka 10-20 miljoner kronor) skulle gå till utveckling av Oncoral, vilket omfattar bland annat studiedesign och en

fördjupad marknadsundersökning. Arbetet med detta fortlöper och bolaget håller på att positionera produkten för magcancer. Den kliniska utvecklingsstrategin är att erhålla fas II-data för att därefter ingå samarbeten med lämplig partner. Vi bedömer att en mindre fas IIa, som skulle kunna räcka för att bevisa *proof-of-concept*, kan omfatta runt 40 patienter och bör kosta omkring 50 miljoner kronor. Utlicensiering i nuläget vore en teoretisk möjlighet, men normalt sett erhålls betydligt högre värderingar efter en fas II-studie.

För en djupare analys och värdering av Oncoral, se vår inledande analys:
https://www.aktiespararna.se/sites/default/files/ascelia_analys_2019-05-28.pdf

Prognoser och värdering

Vi har antagit en sannolikhet till lansering på 66 procent (upp från 59%) i och med starten av fas III. Antagandet baseras på historisk sannolikhet till lansering för sår läkemedel i fas III enligt statistik från *Biotechnology Innovation Organization* (BIO) (65,7 procent). Samtidigt har ökningen av dollarkursen och tidsvärdet av framtida kassaflöden som skjuts närmare i tid bidragit till en ökad värdering av samtliga projekt. Vi räknar med en marknads lansering under 2022.

I vår värdering av Mangoralprojektet har vi använt en diskonteringsränta på 14,5 procent. Detta är 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*. För Oncoral har vi använt 19,8 procent.

Vi höjer värdet för Ascelia

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	188	772	32,9	Snitt av sår läkemedels- och patentskyddad försäljning
Oncoral	350	125	5,3	16 % chans till lansering, 15 % royalties, 250 MUSD milst.
Overhead		-73	-3,1	20 MSEK/år till 2024, ökning 3%/år
Nettokassa/-skuld		184	7,8	Per 2019-12-31
Totalt		1008	42,9	23,6 miljoner aktier
Optioner		-25		
Efter utspädning		983	41,9	

Källa: Carlsquares bedömning

Vi väljer som vid förra analystillfället att värdera Mangoral som ett medel av den gamla formuleringen som ej är patentskyddad (men har sår läkemedelsklassning i

USA i 7 år och förväntad dataexklusivitet i EU i 10 år efter avslutad fas III) och den nya formuleringen för vilken patent har ansökts. Värdet ökar i och med att produkten tagit ett steg närmare marknaden. Vi gör vissa mindre justeringar i förhållande till underskottsavdrag (vilket ökar värdet med 16 MSEK). Det motsvarar ett värde på 772 MSEK (tidigare 569) på Mangoral.

Sammantaget höjer vi det riskjusterade motiverade värdet för Ascelia till 1008 MSEK (från 843), motsvarande 41,9 kronor per aktie efter full utspädning från personaloptioner (tidigare 34,8).

- I ett optimistiskt scenario (BULL), på cirka tolv månaders sikt, räknar vi med att fas III-studien med Mangoral har avslutats med positiva resultat och att ansökan om marknadsgodkännande skickats in. Vi antar också att ett licensavtal träffats för Oncoral med en första utbetalning om 25 mUSD vilket gör att ingen utspädande finansiering behövs för marknads lanseringen av Mangoral. Värderingen uppgår i det fallet till cirka 1,4 miljarder SEK eller 57,1 kronor per aktie efter utspädning från personaloptioner.
- I ett pessimistiskt scenario (BEAR), på tolv månaders sikt, blir III-studien försenad. Försäljningsstart försenas med ett år. Vi räknar med att ingen sårlekemedelsstatus kommer att erhållas på den japanska marknaden, vilken vi räknar bort. En nyemission genomförs på 200 miljoner kronor. I det läget sjunker det motiverade värdet till omkring 780 miljoner SEK eller 24,2 kronor per aktie efter utspädning.

Disclaimer

Carlsquare AB, www.carlsquare.se, nedan benämnt Carlsquare, bedriver verksamhet avseende Corporate Finance samt Equity Research och publicerar därvid bl.a. 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 kan eller kan inte ha ett ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Carlsquare värdesätter säkerställandet av objektivitet och oberoende, och har för detta upprättat rutiner för hantering av intressekonflikter.

Analysikern Richard Ramanus äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.