Ansvariga analytiker: Anders Ericson, Niklas Elmhammer namn.efternamn@smallcap.se

SMALLCAP.SE
Uppdragsanalys
Nasdaq First North
Lågt värderad

Cantargia

Dubbel nytta halva priset

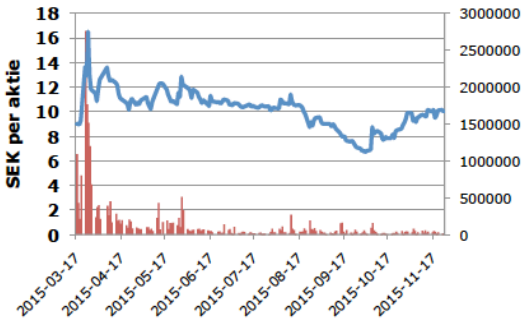
- **Cancerläkemedel med flera verkningsmekanismer**
  - Cantargias antikroppsbehandling CAN04 bekämpar cancer både genom aktivering av immunförsvaret och genom att blockera signaler som driver tumörtillväxt
  - CAN04s verkningsmekanismer har stöd i egna prekliniska studier och oberoende extern forskning
  - IL1RAP-molekylen, målet för Cantargias behandling, återfinns i de flesta cancerformer vilket ger en mycket stor behandlingspotential även utöver fokusområdena lungcancer, pankreascancer och AML.

- **Glödhet marknad för immunonkologi**
  - Immunonkologi spås omsätta över 30 000 MUSD inom ett par år
  - En betydande del av de licensaffärer som träffades i biotechindustrin under 2014 rörde immunonkologi
  - Cantargia utgör en i vårt tycke mycket intressant, om än tidig, möjlighet att investera i detta område

- **Låg värdering och tydliga planer**
  - Vi ser ett motiverat värde efter utspädning på 16,6 SEK per aktie i dag, baserat på riskjusterat forskningsvärde, och en betydande potential därutöver i takt med att kliniska milstolpar nås.
  - Cantargia värderas tydligt lägre än motsvarande mindre cancerforskningsbolag
  - Utestående teckningsoptioner kan finansiera kliniska studier t o m indikation på klinisk aktivitet i fas IIa.

Cantargia utvecklar en lovande behandling inom ett av de hetaste områdena inom läkemedelsutveckling för närvarande. Trots det är bolaget ännu i stort sett förbisett på aktiemarknaden. En tydligare strategi med ett uttalat fokus på behandling av solida tumörer och en nedräkning till start av kliniska studier i människa nästa år bör råda bot på den saken bedömer Smallcap.

Aktiedata	
Aktiekurs, kr	9,10
Marknadsvärde, MSEK	123
Antal aktier, milj	13,51
Nettoskuld(+)/Kassa(-) MSEK	-29
Enterprise Value (EV) MSEK	94
Sektor	Hälsovård
Lista	First North
Risk	Hög
Börspost	1
Nästa rapport	2016-03-01



Ansvarig/-a analytiker äger aktien sedan listningsemission

Sammanfattning

Cantargia utvecklar en antikroppsbaserad cancerterapi som slår mot cancern på minst två sätt: Genom att hjälpa kroppens mördarceller att hitta och döda tumörcellerna direkt och genom att blockera de inflammatoriska signalvägar med vilka tumören skapar en gynnsam jordmån att växa och metastaseras i, samtidigt som inflammationen hjälper tumören att undertrycka immunförsvaret.

Jämfört med liknande behandlingar förefaller Cantargias kandidat CAN04 alltså erbjuda en bredare palett av verkningsmekanismer mot cancern. Dessa mekanismer har stöd i både oberoende extern och intern forskning och bolaget är snabbt på väg mot kliniska studier i människa. Målet för bolagets behandling, molekylen IL1RAP, är överuttryckt i många svåra cancerformer i både solida tumörer och blodcancer. CAN04 binder till denna molekyl, som befinner sig på cancercellens yta, och aktiverar kroppens immunförsvar att döda cancercellen. CAN04 blockerar samtidigt signalering från IL1RAP som tros styra den skadliga tumörinflammationen.

Immunonkologi har de senaste åren vuxit fram till ett glödhett område och som en femte pelare i cancerbehandlingar efter kirurgi, strålterapi, cellgiftsbehandling och målstyrda terapier. Att personer med nedsatt immunförsvar oftare drabbas av cancer har varit känt sedan länge. Problemet har varit att hitta ett effektivt sätt att stärka immunförsvaret i cancerbekämpningen, men i början av 2010-talet steg en ny immunförsvarsmedierad behandling för malignt melanom, Yervoy, in på scenen och kunde ge bättre och till synes varaktig överlevnad hos många av dessa patienter. Efter det följde en närmast feberaktig jakt på nya liknande och kompletterande terapier. Behandlingar inom området immunonkologi spås globalt omsätta mer än 30 000 MUSD i början av nästa decennium. Cantargias antikropp CAN04 har chansen att hamna i denna hetluft, i första hand som potentiell behandling mot svåra sjukdomar som lung- och pankreascancer.

Cantargia har efter listningen på First North hållit en ganska låg profil, något som sannolikt pressat värderingen. Bolaget har sedan introduktionen övervägt i vilka cancerformer som CAN04 ska utvärderas vidare och nyligen gick alltså bolaget ut med att valet fallit på lungcancer och pankreascancer. Det

motiveras av att höga förekomster av målmolekylen IL1RAP har observerats i dessa sjukdomar och då det också råder brist på effektiva behandlingar kan processen till regulatoriskt godkännande förkortas.

Cantargia förtjänar en plats i rampljuset bland de mindre listade cancerforskningsbolagen. Cantargia befinner sig fortfarande i preklinisk fas med stor utvecklingsrisk men Smallcaps intryck är att forskningen vilar på en god vetenskaplig grund. Det är svårt att hitta ett bolag med lika stor marknadspotential, samtidigt värderas Cantargia till ungefär hälften av liknande bolag i motsvarande skede. Finansiering är ett ständigt dilemma för forskningsbolag, men i Cantargias fall finns det en tydlig väg för kapitalisering via teckningsoptioner som är ”in the money”.

Smallcap ser redan idag ett motiverat värde för Cantargia klart över dagskurs, främst baserat på riskjusterade projektvärden i forskningsportföljen. Därutöver ser vi en mycket betydande potential under förutsättning att kliniska milstolpar kan nås och sannolikhet till lansering stiger. Givet att bolagets data om en utbredd förekomst av IL1RAP stämmer i ett globalt perspektiv och att CAN04 visar god effekt och gynnsam biverkningsprofil i kliniska studier är det en tydlig multi-blockbuster-kandidat. Fallhöjden är visserligen samtidigt stor vid bakslag i CAN04-projektet. Dock är risken för motgångar i toxikologiska och säkerhetsstudier statistiskt sett förhållandevis låg för biologiska läkemedel som CAN04, och vi ser en fördelaktig balans mellan avkastning och risk i Cantargiaaktien innan korten behöver synas i effektstudier.

Bakgrund

Cancer är en svår sjukdom att förstå sig på, sambanden är invecklade och till viss del inte fullt utredda. Detta är något vi ofta tycker speglar sig i värderingen av cancerbolag där det ofta är de bolagen med den enklaste, mest spektakulära verkningsmekanismen som får mest uppmärksamhet av aktiemarknaden. Därför kan det vara lönsamt att gräva ett tag och själv sätta sig in i hur ett cancerpreparat fungerar. Smallcap har gjort ett försök att reda ut potentialen i Cantargias angreppssätt och har hittat en betydligt mer mångfacetterad bild än vad som framträder vid första anblick.

IL1RAP underlättar spridning och tillväxt av cancer

Cantargia har sin bakgrund i ett projekt från Lunds Universitet som undersökte hur vanliga stamceller såg ut i förhållande till leukemistamceller. Det upptäcktes då att en av skillnaderna är att leukemistamcellen på sin yta har ett protein som kallas IL1RAP. I den uppföljande forskningen upptäcktes också att proteinet är av stor betydelse för att stimulera tillväxten av mogna cancertumörceller samt mikromiljön i tumören. Slutsatsen blev naturligtvis att en blockering av IL1RAP potentiellt skulle kunna vara en bra metod att bekämpa cancer.

Cantargia bildades 2009 för att ta fram ett läkemedel som kunde dra nytta av de upptäckter som hade gjorts och resultatet blev en antikropp som patentsöktes 2014. Innan det hade IL1RAP som målmolekyl för cancerbekämpning patentsökts för såväl solida tumörer (2011) som hematologisk cancer (2009).

Cancer

Hematologisk cancer och solida tumörer är de två undergrupperna i cancer

Cancersjukdom delas in i två huvudgrupper, solida tumörer och hematologisk cancer (blodcancer) som egentligen har samma grundläggande problem med celler som delar sig ohämmat på grund av oönskade genetiska förändringar. Inom dessa grupper finns det sedan ett flertal undergrupper av cancerformer. Solida tumörer bildas när celler börjar att dela sig ohämmat inuti ett organ. Cancercellerna är i sig inte farliga men när tumören växer kan den hindra den normala funktionen organet eller blodflöde och risk finns också att cancern metastaserar, sprider sig, till andra delar av kroppen.

Blodcancer kallas ett tillstånd där blodstamceller, som är ansvariga för nyproduktion av blodceller, får en mutationsskada vilket gör att dessa felaktiga celler lever längre och förökar sig snabbare än de friska stamcellerna. Om benmärgen är upptagen med att producera felaktiga celler blir produktionen av friska celler och därmed också de livsnödvändiga funktioner som blodkropparna har lidande. Hematologisk cancer metastaserar inte men finns utspridd i benmärgen och blodet.

Måltavlan IL1RAP har nyckelroll för tumörväxt

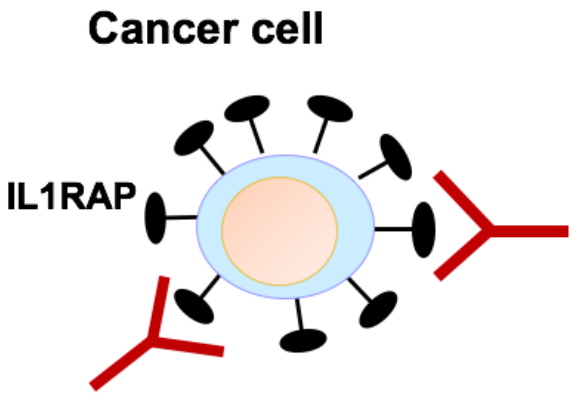
IL1RAP är ett protein som i många fall sitter på utsidan av tumörceller och det är inblandat i en rad, för cancerns överlevnad och spridning, viktiga processer som t ex metastasering och nedtryckning av det lokala immunförsvaret inuti i tumören. Det har visats i externa

studier att blockering av de proteiner som aktiverar IL1RAP och därmed möjliggör signaleringen skulle kunna ge effekt i bekämpning av cancer. IL1RAP är ett protein som också är inblandat vid andra inflammationer i kroppen och det är inte helt orimligt att tro att det läkemedel som tas fram kommer att kunna användas även som inflammationshämmande läkemedel.

Högt uttryck av IL1RAP är förknippat med ett snabbare sjukdomsförlopp

Oberoende forskning har visat att högt uttryck av IL1RAP är förknippat med ett mer aggressivt sjukdomsförlopp inom cancerformen akut myeloisk leukemi vilket naturligtvis ligger helt i linje teorin att proteinet är viktigt vid spridning och uppbyggnad av cancer. Cantargias egen forskning har visat att det finns liknande samband även vid malignt melanom.

IL1RAP signalerar först när ett annat protein (IL-1α, IL-β eller IL-33) knyter an till det vilket innebär att om man kan blockera IL1RAP så har funktionen för tre olika proteiner tagits bort i tumörområdet.



Källa: Cantargia

Cantargia utvecklar en antikropp

Antikroppar vedertagen behandlingsmetod mot cancer

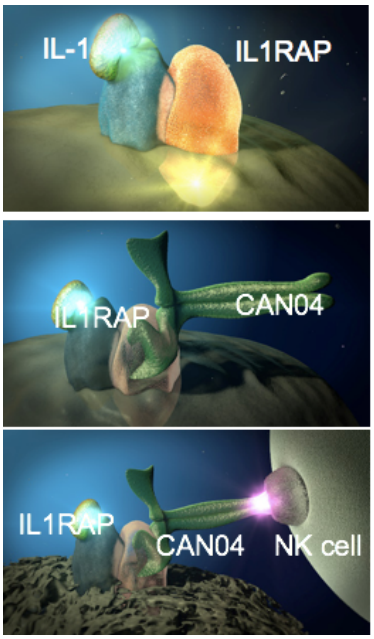
Länge var det cytostatika som dominerade ekonomiskt på försäljningslistan för cancerläkemedel, men allt eftersom patent har gått ut och vetenskapen avancerat är det numera tre antikroppsläkemedel som dominerar. Antikroppar är proteiner som även kallas immunoglobuliner och de används av kroppens immunförsvar för att upptäcka och identifiera främmande ämnen som t ex virus, parasiter eller bakterier. Antikroppens funktion är att binda sig till specifika ytproteiner, antikroppens antigener, på smittämnen för att göra det möjligt för immunförsvaret att eliminera dem. Vid vaccinering handlar det t ex om att introducera antigen för immunförsvaret för att det under ”ordnade former” ska

finnas ett färdigt försvar när kroppen exponeras för smittämnet vid ett senare tillfälle.

Läkemedelskandidaten CAN04

Genom att binda till IL1RAP förhindrar antikroppen att tumörfrämjande signaler skickas

Cantargias huvudkandidat heter CAN04 och är en antikropp som designats för att binda starkt till IL1RAPoch hämma dess inflammationsfrämjande signalering. Utan blockering sätter IL-1α, IL-1β och IL-33 igång signaleringen men när det sitter en antikropp i vägen blockeras signalen. På detta sätt motverkas inflammationen i tumören och därmed också dess tillväxt och spridning, metastasering. Utöver dessa effekter kommer CAN04 även att aktivera kroppens egna immunförsvar i form av mördarceller.



1) IL1RAP på tumörcell binder till IL-1-cytokin och aktiverar inflammationssignal 2) Antikroppen CAN04 binder till IL1RAP och förhindrar inflammationssignal 3) CAN04 stimulerar kroppens mördarceller att attackera tumörcellen. Källa Cantargia

Ett annat exempel på läkemedel med både immunstimulerande och receptorblockerande mekanism är för övrigt Roches storsäljare Herceptin, med försäljningssiffror över 6000 MUSD/år de senaste åren.

Indicier på funktion

Antikroppars effektivitet är bevisade inom cancerbehandling. Som nämndes ovan är de tre bäst säljande läkemedlen mot cancer antikroppar. När det kommer till proteinbaserade läkemedel tillhör antikroppar de mest långlivade och brukar ha en halveringstid i kroppen på 2-3 veckor medan en del peptidläkemedel bara klarar någon timme.

Andra forskargrupper validerar sambandet mellan IL-1 och tumörtillväxt

IL-1α och IL-1β binder till IL1R och aktiverar IL1RAP på tumörcellen för att initiera den inflammationsprocess som gynnar tumörens tillväxt. Denna process har beskrivits av olika forskargrupper och verkanssambandet får anses vedertaget. Det har i externa studier visats att IL-1β stimulerar inflammationen i lungcancer och det är också

vedertaget att proteinet spelar en stor roll vid andra proinflammatoriska processer.

Det har vidare i en fas I-studie vid det renommerade MD Anderson cancer center, ett av de bästa cancersjukhusen i USA, demonstrerats att en antikropp riktad mot IL-1α uppvisat en minskning av biomarkörer som är sammankopplade med tumörtillväxt samt att cancerkakexi (dvs en sjukdomsberoende minskning av kroppsvikten) motverkades och patienternas livskvalitet ökade. Studien, som utfördes av bolaget Xbiotech, kunde inte uppvisa någon tumörminskning i den tidiga fas I studien, men substansen befinner sig nu i två fas III studier vilket innebär att någon tycker att resultaten var tillräckligt lovande för att satsa stora pengar har satsats på att gå vidare.

Vad gäller de egna studierna kan nämnas en leukemimodell där cancerceller från människa transplanterades i möss, och där behandling med bolagets antikropp ledde till en signifikant ökad avdödning av leukemiceller och en bättre överlevnad i möss med leukemi. Konkurrenten Cellerant har också i prekliniska försök med antikroppar mot IL1RAP visat på en celldödande effekt på AML-cancerceller via stimulering av det ospecifika immunförsvaret (alltså en snarlik mekanism som immunresponsen för CAN04). IL-1-blockeringen har varit svår att visa in vivo i musmodeller eftersom mänskliga celler svarar dåligt på IL-1 i möss men har observerats in vitro av forskargruppen.

Generellt god patentsituation, dock viss konkurrens

Cantargia har tre patentfamiljer av relevans för produktkandidaten CAN04. Användandet av IL1RAP som målmolekyl i hematologisk cancer respektive solida tumörer utgör två och den tredje är för själva produktkandidaten CAN04 tillsammans med back up-kandidater.

Hematologisk cancer kan bjuda på motstånd i USA

Cantargias patent för hematologisk cancer är godkänt i Europa och är under godkännandeprocess i övriga relevanta delar av världen. Ett potentiellt problem är att företaget Cellerant Therapeutics har ett godkänt patent kring IL1RAP som målmolekyl för behandling av hematologisk cancer i USA. Detta är med nuvarande strategi inget hinder och hur det skulle påverka Cantargia i händelse av att deras strategi ändras är idag svårt att sia om eftersom det inte går att utesluta att även Cantargia erhåller ett patent eller att de skulle vinna en eventuell patentstrid i domstol.

Cantargia riktar in sig mot solida tumörer i ett första skede vilket innebär ca 90 % av patienterna, för det andra har Cantargia patent på antikroppen CAN04 och för det tredje rör det sig som sagt ”bara” om USA och hematologisk cancer. Om det skulle visa sig att Cantargias patent inte går igenom skulle en eventuell lansering för hematologisk cancer i USA i ett worst case scenario bli föremål för en förhandling där alltså Cantargia sitter på den verksamma substansen och ett annat bolag på patentet och praxis är att dylika tvister löses med hjälp av licenser. Förfarandet är inte ovanligt då det idag inom många områden kan vara svårt att lansera ett läkemedel utan att ”snedda” över någon annans patent.

Något som ser ut som ett hot rör alltså bara en mindre del av den totala potentialen och utgör heller ingen stor del i beräkningar av bolagets värde med nuvarande strategi. Med detta sagt är Cantargias patent fortfarande under behandling i USA och det är inte omöjligt att de lyckats hitta en väg att komma runt Cellerants patent. Patentet för solida tumörer har fått en ”intention to grant” från europeiska myndigheter och under granskning i övriga världen.

Patentansökan för produktkandidaten lämnades in så sent som 2014 och borde inte stöta på några problem.

Inflammation och autoimmuna sjukdomar ytterligare möjliga behandlingsområden

Som vi tidigare nämnt så motverkar CAN04 inflammationen i cancern. Denna inflammation har till vis del samma verkansmekanismer som andra inflammatoriska tillstånd i kroppen och bolaget har sagt att de tror att deras teknikplattform kan vara användbar även vid inflammatoriska sjukdomar och autoimmuna sjukdomar

Inflammation kan bli en breddning av bolagets plattform

Det finns flera tecken på att en antikropp mot IL1RAP skulle kunna vara till nytta för patienter med inflammatoriska sjukdomar och det finns läkemedel (Kineret/SOBI och Canakinumab/Novartis) som används mot någon av IL-1-varianterna främst för inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar. Det är ett intressant spår och även något som ser ut att ligga i bolagets framtida planer. Dock är det viktigt att hålla sig till vad som under rådande förhållanden är möjligt att genomföra och Smallcaps bedömning är att Cantargia idag inte har resurser att utveckla området. Att värdera denna möjlighet blir därmed en utmaning, men

samtidigt något som kan bli aktuellt att lyfta fram i takt med att bolaget utvecklas. Ett bolag med rättigheter till inflammationsspåret skulle kunna särnoteras men det är givetvis också möjligt att behålla området i händelse att cancerindikationen försvinner ur bolaget.

Hett område inom cancerbehandling

Immunonkologi är ett av de absolut hetaste forskningsområdena inom cancerbehandling. Marknaden var under 2014 värd uppskattningsvis 8 200 MUSD enligt Smallcaps beräkningar, baserat på försäljningsstatistik från bolagen (inklusive Riutxan/Mabthera, ett läkemedel som också används mot autoimmuna sjukdomar utanför onkologin). Den marknaden spås enligt olika analyshus (Citigroup, Morningstar) växa till mer än 30 000 MUSD 2022.

40 % av licensaffärerna inom biotech cancerrelaterade

Licensaffärerna inom immunonkologi verkar hagla in på veckobasis. Onkologi svarade under 2014 för ca 40 % av det totala antalet licensaffärer med ett värde högre än 10 MUSD (enligt Biotechnology Industry Organization) och en betydande del av dessa utgjordes i sin tur av immunonkologi.

Nedan listas FDA-godkända antikroppsbaserade immunoterapier.

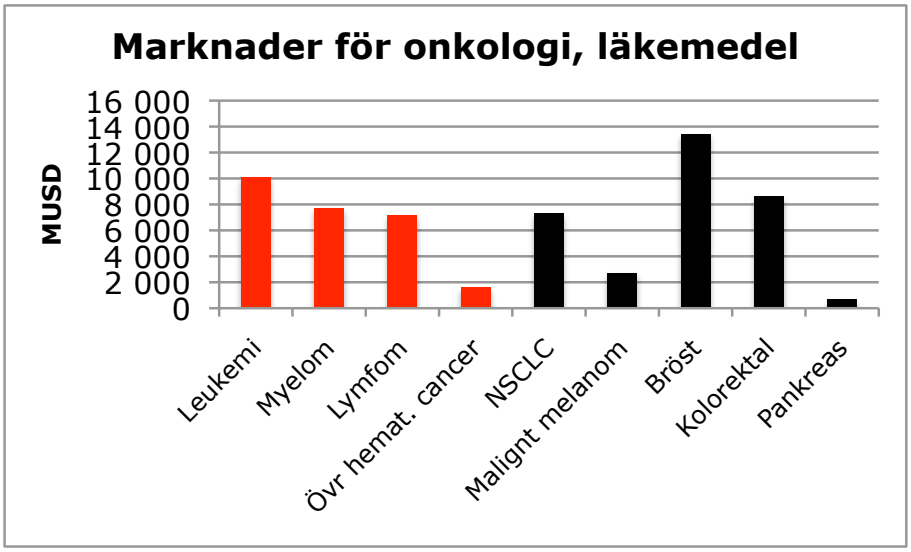
Cancer immunotherapy:Monoclonal antibodies[8][13]

Antibody	Brand name	Type	Target	Approval date	Approved treatment(s)
Alemtuzumab	Campath	humanized	CD52	2001	B-cell Chronic lymphocytic leukemia (CLL)[14]
Ipilimumab	Yervoy	human	CTLA4	2011	metastatic melanoma[15]
Ofatumumab	Arzerra	human	CD20	2009	refractory CLL[16]
Nivolumab	Opdivo	human	ligand activation of the programmed cell death 1 (PD-1) receptor on activated T cells	2014	unresectable or metastatic melanoma, squamous non-small cell lung cancer[17]
Pembrolizumab	Keytruda	humanized	programmed cell death 1 (PD-1) receptor	2014	metastatic melanoma[17]
Rituximab	Rituxan, Mabthera	chimeric	CD20	1997	non-Hodgkin lymphoma[18]
				2010	CLL[19]

Källa: Wikipedia

Stora förhoppningar knyts till kategorin ”checkpoint inhibitors”. Dessa slår mot tumörens förmåga att via s.k. ”checkpoint”-proteiner nedreglera aktiviteten hos T-celler och därigenom direkt störa det specifika immunförsvaret. Exempel är CTLA4-hämmare (som Yervoy) och PD1 - hämmare (som Opdivo och Keytruda).

Ännu verkar marknaden dock få vänta på ”den magiska pistolkulan” inom immunonkologi och kombinationsterapier torde vara lösningen tills vidare under förutsättning att sjukvården och sjukförsäkringssystemen kan bära kostnaderna.

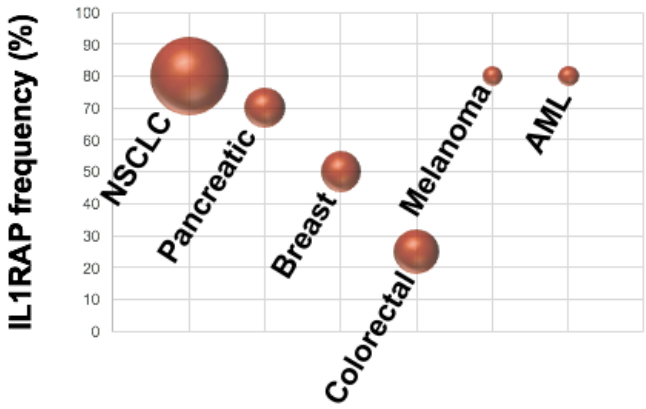


Källor: Abbvie, Evalute Pharma, FierceBiotech, RnR MarketResearch.com

Val av indikationer

När bolaget noterades våren 2015 berättade VD Göran Forsberg att han hade för avsikt att ta tid på sig för att bestämma vilken väg bolaget skulle ta . I november i år presenterades resultatet av den forskning som gjorts sedan dess.

Indikationer valda efter medicinskt behov och relevans



IL1RAP-förekomst och dödlighet (storlek på cirklarna) i olika cancerformer. Källa: Cantargia

Bolaget har sammanställt amerikanska data om förekomsten av IL1RAP i olika cancerformer och i kombination med antalet dödsfall inom dessa blir urvalet av indikationer i det närmaste självklart. Ytterligare stöd för indikationsvalet finns i de data som publicerats av oberoende grupper (beskrivet tidigare). Notera att det alltså inte är antalet drabbade personer utan snarare det medicinska behovet som styrt. När det gäller t ex malignt melanom är det fler som drabbas än av pankreascancer och förekomsten av IL1RAP är hög men de flesta fall botas med kirurgi och med nyligen registrerade terapier är konkurrensen om resterande patienter hårt. Sammantaget är alltså det medicinska behovet inte lika högt. Pankreascancer är inte så vanligt men dödligheten är mycket hög då cancern ofta upptäcks sent och det saknas väl fungerande terapier.

Plan för klinisk utveckling

En inledande toxstudie rapporterades i november och visade på en mycket god säkerhet Under 2016 kommer Cantargia att fortsätta in vitro och in vivo analyser. Vidare kommer ytterligare toxstudier att genomföras för att uppfylla regulatoriska krav. Material till en fas I/IIa-studie börjar under 2016 att tillverkas i stor skala. Den första kliniska studien planeras starta i slutet av 2016 och kommer att följas upp av en studie för att undersöka mekanism och biomarkörer. Vad som sedan följer beror helt på utfallet av studierna. Med ett gott utfall finns möjligheten, och det är inte helt ovanligt inom cancerläkemedel, att CAN04 går direkt till en registreringsgrundande studie vilket i så fall skulle kunna innebära en lansering runt 2023.

Utfallet av studierna kommer även att vara avgörande för partnerdiskussioner då planen är att sälja eller utlicensiera CAN04 efter fas IIa studien. I fas I-delen kommer 20-30 patienter att ingå, i fas IIa-delen lika många och det gäller också för den efterföljande studien för mekanism och biomarkörer.

-Inledande toxstudier	-Prekliniska studier -Toxstudier -Finansiering i första hand via teckn. optioner -Start av Fas I/IIa i pat med solida tumörer	-Rapport kliniska studier -Start studier i leukemi -Starta ev diskussioner med partners
2015P	2016P	2017P

Smallcaps bedömning av tänkt utveckling i Cantargia

Lungcancer dödar flest

Lungcancer stor och svårbehandlad börda

Lungcancer är en av de vanligaste cancerformerna med uppåt 230 000 nya insjuknade i USA årligen och 85 % är s.k. icke småcellig lungcancer (NSCLC). Det är en svår sjukdom inte minst eftersom cancern ofta redan har metastaserat till andra delar av kroppen när diagnos ställs. Endast 15 % av alla fall upptäcks när cancern fortfarande är lokal enligt den officiella amerikanska databasen cancer.gov. NSCLC är i absoluta tal den dödligaste formen av cancer.

Traditionellt har tidig upptäckt av NSCLC behandlats med kirurgi, strålterapi och kemoterapi och kombinationer av dessa. Under 2000-talet har cancerforskningen visat att sjukdomen består av en rad olika histologiska och genotypiska varianter och parallellt har målstyrda terapier utvecklats och tagits i bruk. Exempel är tyrosinkinas-hämmare (TKI) som Iressa och Tarceva. Immunonkologi-terapier som Opdivo och Keytruda har nyligen godkänts som behandlingar i andra linjen.

Den globala marknaden för NSCLC-läkemedel väntas enligt flera bedömare växa mycket snabbt de kommande åren, från 7,3 Mdr USD 2015 till 23,7 Mdr USD 2020 enligt Evaluate Pharma[1]. Tillväxten väntas främst drivas av anti-PD-1/PD-L1-behandlingar som Opdivo och Keytruda. Andra prognosmakare som IMS Health har en betydligt mer försiktig syn på marknaden och bedömer att den ”endast” växer med i snitt 4 % per år[2]. De ser bl a att konkurrensen hårdnar snabbt och den lär spädas på ytterligare med patentutgångar för exempelvis Tarceva. Det är också värt att nämna att som i många andra fall underskattats marknadens storlek på grund av att många av de läkemedel som används finns som generika vilket drar ner priset avsevärt.

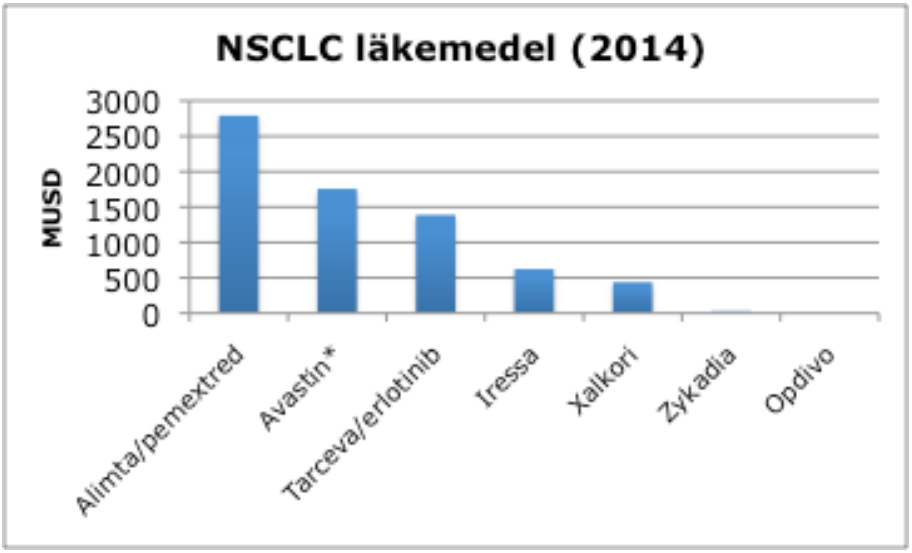
[1] Pharma & Biotech 2015 Preview
[2] Global Oncology Trends Report 2015

Viss övertro på nya behandlingsformer lämnar tomrum

En stor teoretisk begränsning med behandlingar som Opdivo och Keytruda är dock att exempelvis bara 20 % av alla tumörer i NSCLC är s.k. PD-L1-positiva (vilket betyder att PD-L1-proteinet uttrycks i minst 5 % av tumörcellerna)[3] (Sundar et al (2015)). PD-L1-negativa tumörer svarar föga förvånande betydligt sämre på behandlingarna. Det är dock svårt att ta fram kliniskt användbara biomarkörer vilket tycks ge PD-1/PD-L1-behandlingar ”the benefit of the doubt” (än så länge).

Det finns två huvudtyper av icke-småcellig lungcancer: Adenokarcinom/körtelcancer (ca 50 % av fallen) eller skivepitelscancer (ca 30 %). Den senare uppstår inne i luftvägarnas väggar och är tydligt förknippad med en historik av rökning. Andra varianter förekommer också i mindre utsträckning. Körtelcancer som är den vanligare varianten behandlas i första linjen med platinabaserade cellgifter eller i vissa fall med målstyrda terapier som Crizotinib (för s.k. ALK-positiva, endast 4 % av drabbade) eller Erlotinib/Afarinib. De senare är TK-hämmare som framför allt är effektiva på s.k. EFGR-muterade former (ca 15-30 % enligt AstraZeneca). De målstyrda terapierna ovan och även s.k. VEGF-baserade terapier (slår mot tumörens blodkärlsbildning) som Avastin fungerar sämre på skivepitelscancer. Detta beror på att biverkningar i form av blödningar är vanligare för skivepitelscancer samt att EFGR-mutationen inte heller förekommer lika ofta som för körtelcancer. Bland befintliga behandlingar dominerar Alimta, ett cytostatikum (cellgiftsbehandling), försäljningsmässigt i värde.

[3] Sundar, R. et al, ”Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential” *Ther Adv Med Oncol*, Vol. 7(2) 85–96 (2015)



*Global försäljning för de värdemässigt största läkemedlen mot icke-småcellig lungcancer, NSCLC. * Avastin är uppgift från 2012. Källor: Evaluate Pharma, Global Data, druganalyst.com*

Optimismen kring nykomlingen Opdivo, som spås sälja för hela 9000 MUSD 2020, verkar till stor del handla om att patienter med svårbehandlad skivepitelscancer tycks svara bättre och det finns förhoppningar att Opdivo förhållandevis lätt ska kunna erövra i stor sett hela denna andel. Opdivo är visserligen godkänt för samtliga former av NSCLC men har inte visat samma fördelar vid sidan av skivepitelscancer jämfört med kemoterapi. En annan faktor bakom tillväxtoptimismen är givetvis det höga priset för PD-1-hämmare på ca 100 000 USD per årsbehandling. Smallcap gissar att det kommer att bli en utmaning för ”checkpoint inhibitors” som Opdivo att nå upp till marknadens mycket högt ställda förväntningar.

Eftersom CAN04 inte förefaller rikta sig mot någon specifik mutation kan man i det här visserligen tidiga läget möjligen hoppas på en bredare användning än de befintliga målstyrda terapierna. Cantargias egna undersökningar tyder på att IL1RAP uttrycks i tumörerna hos 80 % av patienterna med NSCLC. Vi anser att den adresserbara marknaden främst utgörs av det, förvisso stora, ”glappet” mellan de olika mutationerna och histologiska varianterna. Vid den tidpunkt som CAN04 kan tänkas nå marknaden som färdigt läkemedel är det ganska troligt att det finns mer utvecklade biomarkörer som möjliggör en effektiv utskiljning av patienter med olika mutationer och det kan gynna CAN04. Sammanfattningsvis är risken stor för att konkurrensen för lungcancerbehandlingar kommer att ha skärpts den dag

CAN04 når marknaden. Med detta sagt så borde en pangenotypisk/panhistologisk och effektiv behandling ha bra förutsättningar att hävda sig bland och/ eller komplettera befintliga läkemedel.

Målstyrda cancerläkemedel kostar i genomsnitt 66 000 USD per år i USA

Baserat på uppgifter från ACS och AstraZeneca bedömer vi att 50-60 % av patienter med icke-småcellig lungcancer får läkemedelsbehandling. Antar vi att CAN04 kan erövra 25 % av ”marknaden” av patienter som är både PD-L1- och EFGR-negativa (dvs. för vilka TK-hämmare och checkpoint inhibitors är ineffektiva) motsvarar det enligt våra beräkningar uppemot 55 000 patienter per år i USA, EU och Japan. Målstyrda cancerläkemedel kostar i USA i genomsnitt 66 000 USD per årsbehandling enligt National Cancer Institute. Globalt sett ligger vanligen priset ungefär på halva nivån som i USA. Med ett antaget pris på 33 000 USD per årsbehandling i snitt skulle det motsvara en toppförsäljning på 1 800 MUSD för CAN04 inom NSCLC.

Stort medicinskt behov av effektivare behandling inom pankreascancer

Femårsöverlevnad i pankreascancer endast 5 %

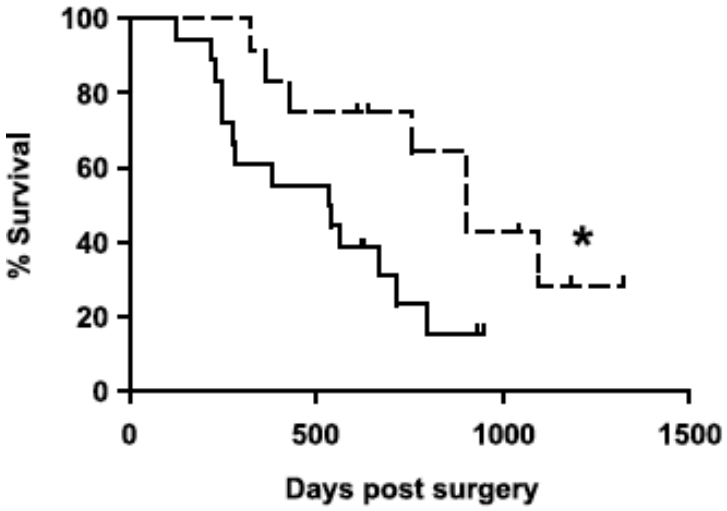
Cancer i bukspottskörteln är en svårbotlig cancerform och tillhör de dödligaste cancersjukdomarna med en femårsöverlevnad på endast ca 5 %. I USA drabbas nästan 50 000 per år och i Sverige drabbas 900 personer per år enligt Cancerfonden. Sjukdomen är asymptomatisk i tidigt skede och då även bra screeningmetoder saknas upptäcks den dessvärre oftast sent vilket ytterligare försvårar behandling.

Kirurgi är i dagsläget den mest effektiva behandlingen. En förutsättning för operation är dock att cancern inte har spridit sig utanför bukspottkörteln, exempelvis in i de större blodkärl som finns alldeles utanför bukspottkörteln eller gett upphov till metastaser i andra organ. Tyvärr är prognosen dålig även i de fall kirurgi är möjligt, med en femårsöverlevnad på under 20 % efter operation.

Stor andel av pankreastumörer innehåller IL1RAP

Forskningen om pankreascancer har ännu inte identifierat någon riktigt bra och specifik ”måltavla” för nya behandlingar mot sjukdomen. Samtidigt verkar cellgifter fungera sämre än i de flesta andra cancerformer. En begränsande faktor är att i pankreasfallet så omgärdas tumören av en särskilt tät fibrös vävnad som blir en ”mur” mot effektiv behandling. TK-hämmare som Tarceva i kombination med kemoterapi förbättrar visserligen överlevnaden statistiskt sett men knappast på något kliniskt

relevant sätt. Det finns, sammanfattningsvis, ett stort medicinskt behov av bättre läkemedelsbehandlingar. Ett högt uttryck av IL1RAP (två tredjedelar av patienterna enligt Cantargia) i pankreastumörer gör CAN04 relevant som möjlig behandling. Nedan visas ett samband mellan hög IL-1α-förekomst och sämre överlevnad baserat på en retrospektiv studie.



Överlevnad hos pankreascancerpatienter efter operation. Heldragen linje betecknar patienter med höga nivåer av cytokin IL-1α. Källa Tjomsland (2011)

Enligt FierceBiotech/Decision Resources uppgår marknaden till endast ca 700 MUSD (2013). Avsaknad av effektiva behandlingar håller idag avsevärt tillbaka storlek och tillväxt. Med en fungerande terapi skulle USA-marknadens storlek uppgå till över 3 000 MUSD enligt resonemanget ovan om prissättning för målstyrda terapier och antagandet om 50 000 drabbade om året. Med förlängt liv ökar självklart den siffran.

De närmaste åren väntas Celgenes läkemedel Abraxane (förenklat ett cellgift med en förbättrad drug delivery-mekanism), som godkändes som kombinationsbehandling med ett annat cellgift Gemcitabine 2013, i hög grad driva tillväxten. Abraxane sålde för 848 MUSD 2014 men lejonparten härrörde sig till lungcancerbehandlingar. Celgene hävdar att Abraxane tar omkring 50 % marknadsandel av nya förskrivningar till patienter med metastaserad pankreascancer i USA. Enligt Roche omfattar läkemedelsmarknaden för framskriden pankreascancer omkring 60 000 patienter årligen i USA och EU-5.

Vad finns i pipeline? En stor del av forskningen inriktar sig som sagt mot att ta fram bättre drug delivery med cytostatika som stomme. Även inflammatoriska signalvägar adresseras bl a i form av sk JAK2-hämmare. Vissa förhoppningar knyts också till ett cancervaccin, GVAX, som utvecklas av Aduro Biotech.

Vi gör ett antagande om att CAN04 kan nå en penetration på 15-20 % av läkemedelsbehandlade patienter, vilket med samma prisantagande som för NSCLC på 33 000 USD motsvarar en toppförsäljning på 500 MUSD. Ett väl fungerande läkemedel mot pankreascancer bör visserligen ha större potential än så, sjukdomen är dock ovanligt svårbehandlad och vi är ovilliga att skruva upp antagande om penetration alltför högt innan en tydlig bättre effekt än kemoterapi kan visas.

Leukemi sannolikt tredje indikation

Hård konkurrens inom leukemi men CAN04s kvaliteter bådar gott

Lejonparten av den forskning som gruppen bakom Cantargia har utfört är inom leukemi. Det finns som vi tidigare har tagit upp flera skäl för att prioritera spåret för solida tumörer. Inte desto mindre är resultaten inom leukemi tillräckligt intressanta för att bolaget planerar en kompletterande klinisk studie på leukemipatienter med start 2017. Det finns även patent rörande leukemibehandling och vi tycker att det sammantaget finns anledning att väga in det i en värdering. Rent vetenskapligt är leukemi ett spännande område för CAN04 eftersom cancerstamcellsmodellen är etablerad här.

Det finns redan idag en guldstandard bland terapier mot Kronisk Myeloisk Leukemi (KML) i form av Tyrosin-Kinas-hämmaren (TKI) Imatinib. Dessa är dock framför allt effektiva mot mogna tumörceller och 20-35 % av KML-patienterna är även resistenta mot TKI. Trots konkurrensen finns det alltså ett naturligt potentiellt utrymme för en kombinations- eller uppföljningsbehandling utöver TKI. Såväl KML som AML är lyckligtvis förhållandevis sällsynta sjukdomar och i USA drabbas ungefär 6 600 respektive 20 800 årligen. Kostnad för en årsbehandling med TKI ligger på motsvarande 30 000 -120 000 USD beroende på land och bidrar stort till att marknaden för leukemiläkemedel uppskattas till hela 10 100 MUSD enligt Abbvie. Cantargia har beviljats metodpatent för behandlingar mot AML/KML i EU. Dock fick konkurrenten Cellerant som framförts ovan

under förra året ett USA-patent för IL1RAP-baserade hematologiska behandlingar. Här finns alltså redan en potentiell inträdesbarriär vad avser den viktiga USA-marknaden inom leukemi.

Förutom cellgifter saknas i dagsläget godkända behandlingar mot AML, den vanligaste formen av leukemi bland vuxna, och det medicinska behovet är alltså stort. I övrigt påverkas leukemimarknaden av patentutgången för Imatinib samtidigt som en ny förväntad storsäljare Ibrutinib nyligen har gjort entré. Stor befintlig och potentiell konkurrens och avsaknad av patent på USA-marknaden gör att vi sammantaget räknar med en antagen toppförsäljning på 300 MUSD. Liksom i fallet pankreascancer är AML en sjukdom som betingar särläkemedelsstatus vilket potentiellt sänker risken och gynnar värdet. Vi antar att en utlicensiering kan ske till ett värde av 120 MUSD baserat på licensaffär mellan Agios och Celgene för rättigheter utanför Nordamerika.

Även om vi är något försiktiga i dagsläget anser Smallcap att leukemi kan vara en mycket intressant indikation för Cantargia på sikt, inte minst om ett USA-patent kan erhållas. Att området är lukrativt understryks av Abbvies köp av Pharmacyclics tidigare i år för dryga 20 000 MUSD, där Pharmacyclics främsta tillgång är en 50 %-ig andel i blodcancerläkemedlet Ibrutinib.

Finansiering klar så länge aktiekursen håller sig

Tydlig väg för finansiering av kliniska studier

Cantargia har fyra serier (varav två listade) av utestående teckningsoptioner med löptid till april respektive oktober 2016. Lösenpriset är 7,60 SEK och dessa är alltså tydligt ”in the money”. Än så länge ser alltså oddsen bra ut för teckning och om dessa utnyttjas till fullo kan de tillföra knappt 63 MSEK. Enligt planen ska det räcka till att genomföra kliniska fas I/IIa-studier och för att uppnå indikation på klinisk aktivitet Därefter är planen att utlicensiera/sälja CAN04.

Hur ska bolaget bygga värde för att övertyga investerare att teckna via teckningsoptioner i april? I första hand hänger det på att viktiga delmilstolpar kan nås, som GMP-produktion av CAN04, avklarade inledande toxicitetsstudier (den första är redan genomförd med tillfredställande resultat), och ytterligare prekliniska studier (inklusive om möjligt ett prekliniskt proof of principle i solida tumörer). Sammantaget tycker vi att Cantargia har en tydlig plan för finansieringen av de kliniska studierna, även om det inte ska

uteslutas att kompletterande finansiering kan komma att behövas, t ex om inte optionerna utnyttjas fullt ut.

Värdering

Målsättningen är utlicensiering efter fas II

Cantargia befinner sig i preklinisk fas och kommer inte att ha några löpande intäkter under överskådlig framtid. Planen är att driva utvecklingen t o m avslutad fas I/IIa-studie vilket beräknas kunna uppnås 2017. Därefter ska förhoppningsvis en utlicensiering kunna ske.

Med dessa förutsättningar bedömer vi att det är lämpligast att värdera Cantargia utifrån summan av riskjusterade diskonterade projektvärden i forskningsportföljen.

Nyligen aviserade bolaget att man avser att satsa på två huvudindikationer inom solida tumörer, NSCLC och pankreascancer. Skälet är som nämnts ovan dels att det finns ett stort medicinskt behov inom dessa cancersjukdomar, dels att Cantargias egna studier indikerar att måltavlan för bolagets behandling, IL1RAP-receptorn, är överuttryckt hos dessa patienter. Man avser också att undersöka blodcancern Akut Myeolisk Leukemi (AML).

Inflation i licensaffärer i immunonkologi

Alla pengar i en affär hamnar sällan hos säljaren

Att immunonkologi är ett hett område återspeglas i antalet och storleken på de licensaffärer som presenterats i branschen. De stora talen som nämns i pressreleaserna ska dock tas med en nypa salt då det ofta rör sig om s.k. ”bio-bucks”. Det innebär att licensgivaren lyfter fram maxbelopp där en stor andel försäljningsrelaterade ersättningar ingår vilka i sin tur är baserade på aggressiva försäljningsmål.

Nedan anger vi några affärer nyligen som trots vad vi sagt ovan är anmärkningsvärda vad gäller en konsistent hög ersättningsnivå:

Substans	Bolag	Indikation	Antal	Fas	Värde MUSD
IPH2201	Innate/AZ	solida tumörer	1	2	1275
HTL-1071	Heptares/AZ	Cancer	1	Prekl.	510
CAR-T-platform	Intrexon/Merck Kga	Cancer	1	Prekl.	941
Antikroppskonj.	ImmunoGen/Takeda	Cancer	1	Prekl.	440
Prostvac	Bavarian/BMS	Prostatacancer	1	3	975
ADC-113	Alligator/Janssen	Cancer	1	1	700
ADU-214	Aduro/Janssen	Lungcancer	1	Prekl.	816,5
Medel					***808***

800 MUSD rimligt headline-belopp vid lyckad fas II

Vi tror att Cantargia skulle kunna få ett motsvarande ”headline”-belopp dvs. kring 800 MUSD för hela onkologiportföljen när ett avtal kan träffas och presenteras.

Till följd av ökande konkurrens och därav en förmodat betydande utmaning att nå de sannolikt aggressiva försäljningsrelaterade målsättningar som ett maxbelopp förutsätter, räknar vi med att 75 % tillfaller Cantargia i slutändan, dvs. ca 600 MUSD.

Sannolikheter till lansering

Enligt Biotechnology Industry Organization[4] är den historiska sannolikheten för ett antikroppsbaserat cancerläkemedel att nå marknaden drygt 9 % räknat från start av fas I.

	Fas I	Fas II	Fas III	Godkännande
Sannolikhet till nästa fas	68,0%	29,3%	50,0%	93,8%
Sannolikhet till lansering	9,3%	13,7%	46,9%	93,8%

Vad gäller pankreascancer och AML är det indikationer som berättigar till särläkemedelsstatus. Det sänker regulatoriska kostnader och ger en garanterad marknadsexklusivitet 7-10 år efter godkännande. Enligt Hay (2014) är sannolikhet för lansering av särläkemedel inom onkologi 23 % i fas I.

	Fas I	Fas II	Fas III	Godkännande
Sannolikhet till nästa fas	85,1%	61,0%	58,7%	75,7%
Sannolikhet till lansering	23,1%	27,1%	44,4%	75,7%

Vi gör dock en justering för det faktum att fas I görs gemensamt för samtliga indikationer och det sänker sannolikheten för pankreas och AML till 18 %. Vi räknar generellt med 70 % chans fram till klinisk fas.

Cantargiaaktien har varit noterad väl kort tid för att skatta ett betavärde på ett rättvisande sätt. I likhet med flertalet andra forskningsbolag svänger kursen kraftigt. En tidig fas motiverar en hög riskpremie. PwCs riskpremiestudie anger en riskpremie på 10,4 % för microcapbolag. Om vi antar ett betavärde på 1,5 och en riskfri ränta på 0,9 % ger det ett avkastningskrav på 16,5 %.

Tid till marknad betydelsefull faktor

Möjlig marknadslansering 2023

Ledningen bedömer att CAN04 vid framgångsrik studie i fas I/IIa bör kunna gå direkt till registeringsgrundande jämförande studier. Detta torde kunna ske via ansökan till något av FDAs ”Expediated Programs”. En förutsättning är att data är tillräckligt övertygande och kraven i detta avseende är högre för icke-randomiserade och icke-

[4] Hay, M. Et al, ”Clinical development success rates for investigational drugs”, *Nature Biotechnology*, 32:40-51 (2014)

jämförande studier. Alla vägar för att förkorta tiden till marknad är värdefulla. Vi har i det här läget inte räknat in någon betydande genväg, vi antar att ett läkemedel kan vara på marknaden 2023 och kalkylerar med en tioårig royaltyperiod därefter.

Vi räknar med att ett snabbt marknadsupptag kan ske efter en lansering där omkring 50 % av toppförsäljningen kan nås på tre år. Detta skulle i så fall ungefär motsvara historiken för Tarceva, en målinriktad terapi (TK-hämmare) med NSCLC och pankreas som indikationer, se nedan:

Försäljningsutveckling för Roches läkemedel Tarceva från lansering till 2014.

Värderingsansats pekar på stor potential

Bolaget uppger att befintliga likvida medel samt full teckningsgrad i utestående teckningsoptionsprogram (vilket i så fall kan inbringa knappt 63 MSEK) räcker för att finansiera utveckling fram t o m genomförda fas I/IIa-studier. Vi tror att det är en ganska rimlig uppskattning. Bogdan[5] uppskattar en totalkostnad för både kliniska fas I och fas II – studier till mellan 4 och 16 MUSD. Förhoppningsvis kan en större partner därefter finansiera den fortsatta kliniska utvecklingen. Vi har räknat med att en utlicensiering kan ske efter fas I/IIa-studierna.

Med antaganden ovan och baserat på tre indikationer beräknar vi ett riskjusterat projektvärde till 289 MSEK:

[5] Bogdan, B et al, *Valuation in Life Sciences*, Springer (2010)

Projekt	Fas	Peak Sales MUSD	rNPV MSEK	Per aktie SEK	Antagande
CAN04 NSCLC	prekl.	1800	198	14,7	6 % chans t godk. 15 % royalty 400 MUSD m.stolpar
CAN04 Pankreas	prekl.	500	77	5,7	13 % chans t godk.(särläkemedel) 15 % royalty 110 MUSD m.stolpar
CAN04 AML	prekl.	300	51	3,8	13 % chans t godk.(särläkemedel) 15 % royalty 66 MUSD m.stolpar
Koncerngemensamt			-37	-2,7	10 MSEK/5 år
Subtotal			**289**	**21,4**	
"Nettokassa"			74	5,5	Antag fullt utnyttjande av alla TO
Total			**363**	26,9	
Efter antagen utspädning teckn.optioner				**16,6**	38 % utspädning

Smallcaps värdering av summan av delarna i Cantargia, baserat på riskjusterade projektvärden

Justerat för full utspädning från utestående teckningsoptioner motsvarar det ett aktieägarvärde per aktie på 16,6 SEK.

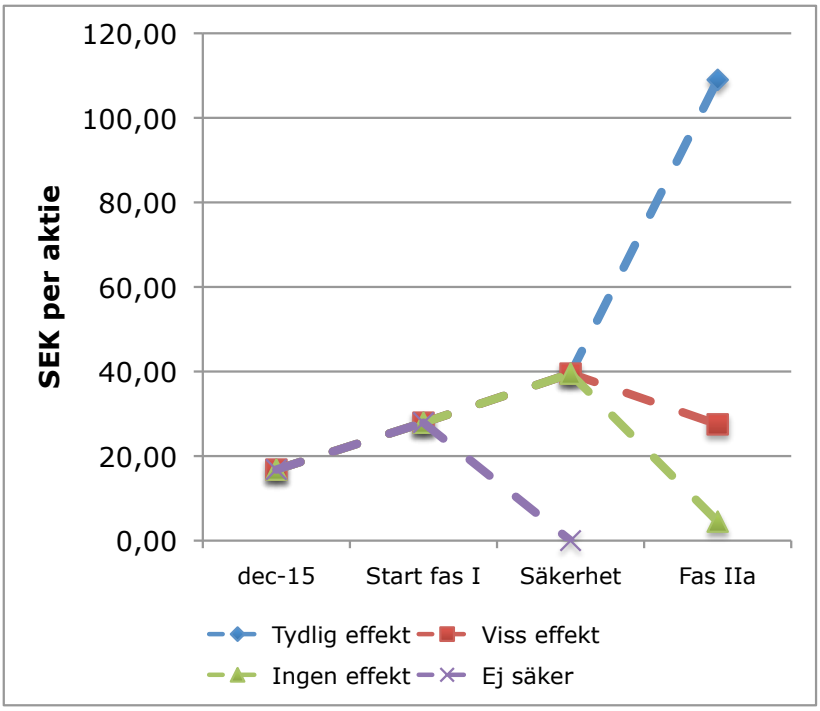
Under förutsättning att toxstudier och övriga förberedelser löper väl bör bolaget under andra halvan av 2016 kunna påbörja kliniska studier. Idet läget ser vi en högre sannolikhet till lansering och högre riskjusterade projektvärden:

Projekt	Fas	Peak Sales MUSD	rNPV MSEK	Per aktie SEK	Antagande
CAN04 NSCLC	Fas I	1800	371	17,1	9% chans t godk. 15 % royalty 400 MUSD m.stolpar
CAN04 Pankreas	Fas I	500	135	6,2	18 % chans t godk.(särläkemedel) 15 % royalty 110 MUSD m.stolpar
CAN04 AML	Fas I	300	89	4,1	18 % chans t godk.(särläkemedel) 15 % royalty 66 MUSD m.stolpar
Koncerngemensamt			-37	-1,7	10 MSEK/5 år
Subtotal			**558**	25,7	21,7 milj aktier
Nettokassa			47	2,2	Antag fullt utnyttjande av TO
Total			**605**	**27,8**	21,7 milj aktier

Smallcaps värdering av summan av delarna i Cantargia, baserat på riskjusterade projektvärden i fas I

Utvecklingen därefter blir allt mer svårbedömd ju längre fram vi blickar och så klart avhängig kliniska resultat. För att ge en fingervisning om vilken potential vi ser (och förvisso även risker) framöver har vi dock i diagrammet nedan försökt illustrera olika scenarios för det riskjusterade motiverade värdet beroende på resultat i kliniska studier. En stor brasklapp är att vi i dagsläget inte känner till vilket upplägget blir för fas IIa och i vilken omfattning relevanta effektsignaler kommer att kunna utvärderas. Starka signaler på effekt kommer dock med all sannolikhet att belönas mycket påtagligt av marknaden, vilket vi försöker åskådliggöra nedan, och det motsatta gäller naturligtvis

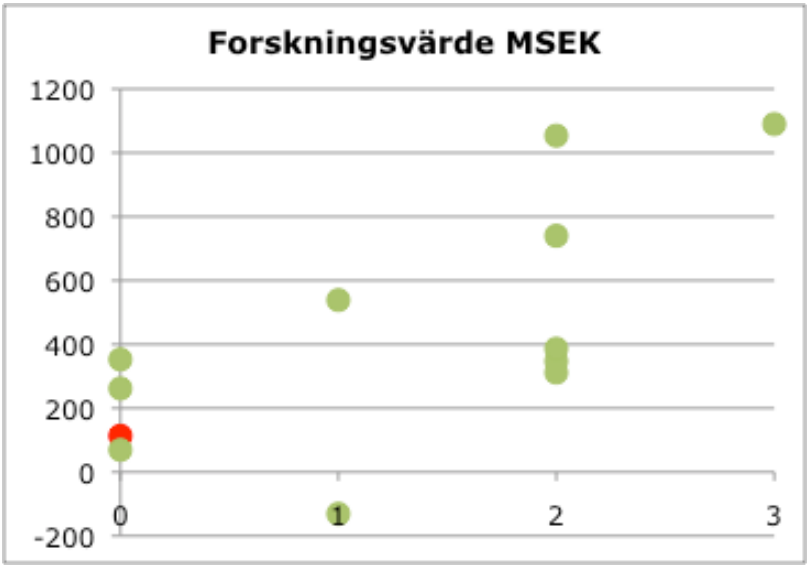
också om ingen effekt kan påvisas. Det understryker vilket vattendelare fas IIa lär bli för bolaget. Vi har här räknat med att avtal om utlicensiering kan träffas efter fas I/IIa om effekten är tydlig, i de andra fallen antar vi att kompletterande studier kommer att behövas för att övertyga eventuella partners.



Scenarios för riskjusterat motiverat värde baserat på resultat i kommande kliniska studier

Lägre värdering än jämförelseobjekt

Vi har jämfört ett antal forskningsbolag i Norden och USA, illustrerat i nedanstående diagram. Bolagen i tidig fas (fas 0-I) har ett genomsnittligt forskningsvärde på 218 MSEK. Justerat för kassan skulle det motsvara ett börsvärde på 239 MSEK för Cantargia. Efter antagen full utspädning från utestående teckningsoptioner motsvarar det ett värde per aktie på 13,8 SEK per aktie.



Jämförelse mellan forskningsvärde och klinisk fas för ett urval av utvecklingsbolag inom onkologi."0" anger preklinisk fas I urvalet ingår förutom Cantargia (rödmarkerat) Bioinvent, Dextech, Hamlet Pharma, Immunicum, Kancera, Nordic Nanovector, Pledpharma, Spago, Sprint Bioscience, Xbiotech och WntResearch.

Cantargia undervärderat i förhållande till andra bolag i segmentet

Norska Nordic Nanovector är en udda observation då bolaget värderas klart under kassan, sedan förseningar i den kliniska utvecklingen för en kandidat mot Non-Hodgkins Lymfom medfört ett större kursfall. Om vi rensar för denna "outlier" blir urvalet mindre men det lyfter en motsvarande relativvärdering för Cantargia till 17,8 SEK per aktie. I en sådan här uppställning kan det också vara av värde att titta på vilken omfattning de olika läkemedelskandidaterna har. Cantargia har ett i sammanhanget brett anslag om vi uppskattar att ett uttryck av IL1RAP förekommer i ca 50 % av tumörerna i den vanligaste cancerformerna.

Del i kombinations-behandling sannolik

Goda möjligheter till kombinationsbehandlingar

Det borde finnas goda möjligheter till kombinationsbehandlingar med CAN04. En IL-1-blockerare som CAN04 borde teoretiskt kunna öka den terapeutiska effekten hos Bevacuzimab/Avastin (dvs. motverka tumörens bildning av egna blodkärl), med mildare biverkningar än de senare. I kölvattnet av marknadsgodkännandet för checkpointhämmare som Yervoy, Opdivo och Keytruda kommer det också en våg av kombinationsterapier som nu testas i klinik. En stor del av kombinationerna utgörs av andra antikroppsbehandlingar där kompletterande molekulära måltavlor adresseras. Syftet är dels att få en

effektivare behandling med flera måltavlor men också att kunna minska dosen av checkpointhämmarna för att mildra biverkningar. PD-1 hämmare och IL-1-hämmare tar båda bort potentiella bromsar för immunförsvarets respons för cancerceller. Den första via en blockering av den direkta dämpande interaktionen (försvaret) mellan tumörceller och T-celler; den andra via en blockering av tumörinflammationen vilket i sin tur leder till minskad inducering av sk MDSC-celler vilka dämpar T-cellers aktivitet. Det skulle sammantaget tala för att förutsättningarna för CAN04 som en kombinationsbehandling med t ex Opdivo är goda.

Påverkan på cancerstamceller ett möjligt ess i rockärmen

Bekämpning av cancerstamceller skulle kunna ge ett helt nytt verktyg i kampen mot cancer

Förekomsten av cancerstamceller ger ur ett teoretiskt perspektiv en rimlig förklaring till ett av cancerns stora mysterium, varför cancersjukdomar i många fall återkommer trots att patienten förefaller botad och cancern gått i remission. Forskargruppen bakom Cantargia observerade tidigt att IL1RAP är mer förekommande i odifferentierade leukemistamceller. Implikationen av ”cancerstamcellsmodellen” är att för att förhindra återfall måste en cancerbehandling i första hand döda de celler som ligger högst i hierarkin och som har förmåga att både regenerera sig själv och skapa ett oändligt antal av vanliga cancerceller, dvs. cancerstamceller. CAN04 erbjuder en möjlig behandling i detta avseende.

Det är kliniskt sett förmodligen en utmaning att studera effekten av en behandling mot cancerstamceller i cancerpatienter och åtminstone lär det krävas långa uppföljningar för att undersöka om återfallsfrekvensen påverkas. Därför bedömer vi att en eventuell effekt mot cancerstamceller för Cantargias behandling är en möjlig bonus som skulle kunna återspeglas i förlängd överlevnad på längre sikt, men som troligen inte kommer att lyftas fram eller undersökas som den huvudsakliga verkningsmekanismen i kliniska prövningar.

Slutsats

Cantargias substans CAN04 verkar på flera sätt negativt för tumören och det är faktiskt inte otroligt att det, beroende på effektivitet, hade gått att bygga ett företag runt endast en av dessa funktioner. Lägg därtill möjligheten att en minskad inflammation i tumören kan göra CAN04 ytterst lämpad som

ett kombinationsläkemedel. Om vi utgår från att det inte är antikroppens förmåga att binda till IL1RAP som är den trånga sektionen skulle man med fog säga att man med CAN04 får två chanser till priset av en i den mån att avstängd IL1RAP-signalering och den immunoterapeutiska effekten var för sig kan vara bra läkemedel och dessutom oberoende av varandra.

Det kan också talas om dubbel effekt i det att en blockering av IL1RAP hindrar tre olika cytokiner från att binda till IL1RAP. Samtidigt finns det konkurrerande företag som jobbar med att ta fram preparat som är verksamma mot endast en av dessa

Också när vi matchar Cantargia mot branschkollegor blir en jämförelse intressant. Cantargia har valt att plocka den lågt hängande frukten och gå mot de indikationer som i högst grad uttrycker IL1RAP i förhållande till medicinskt behov, men proteinet uttrycks i varierande grad i de flesta vanliga former av cancer.

Om vi sedan tänker oss att vården i allt högre utsträckning går mot en mer individualiserad behandling för cancerpatienter är det lätt att se bredare användningsområden i framtiden. Flera bolag med lägre potential värderas högre samtidigt som vi inte kan se att dessa har den extra krydda, som Cantargia faktiskt erbjuder i form av egenskaper som är svåra att prissätta i nuläget men som kan bli viktiga i framtiden.

Det gäller dock att inte stirra sig blind på potentialen och förstå att vi faktiskt i våra beräkningar räknar med ett misslyckande och att värdet på bolaget är justerat för detta. Det läggs miljarder dollar varje år på läkemedel som aldrig kommer att fungera. De som betalar dessa summor är stora läkemedelsbolag som genom breda portföljer får en riskspridning som ger ett statistiskt övertag. Den enskilde investeraren som kanske inte har vare sig kunskapen att bedöma ett biotechbolag eller förmågan att sprida sina risk bör naturligtvis inte placera mer än en mindre del av sin portfölj i denna typ av investering.

Ansvarsbegränsning
Detta analysmaterial är en del av tjänsten Uppdragsbevakning. Tjänsten innebär att Smallcap.se för bevakningen erhåller ekonomisk ersättning från det analyserade bolaget. Allt analysmaterial som publiceras på Smallcap.se är oberoende, vilket innebär att bedömningar och slutsatser inte påverkas av att Smallcap.se erhåller ekonomisk erhåller ersättning från det analyserade bolaget.

Att investera i aktier är alltid förknippat med risk. Smallcap.se tar inget ansvar för eventuella förluster till följd av investeringsbeslut som grundar sig på bolagets analyser. Smallcap.se garanterar inte heller att informationen i analysmaterialet är fullständig eller korrekt.

Smallcap.se/Smallcapse AB

Disclaimer
Smallcap.se är en oberoende aktör som ägs av Smallcapse AB. Fokus ligger på analys av small- och microcapbolag.

Intressekonflikter
Smallcap.se strävar efter att undvika intressekonflikter. Det finns interna regler för hur eventuella intressekonflikter skall hanteras. Syftet med rutinerna är att säkerställa Smallcap.se:s ställning som oberoende. Smallcap.se erbjuder olika typer av tjänster till sina kunder, bland annat erbjuder Smallcap.se:

-annonsering via banners och utskick
-Uppdragsbevakning, Uppdragsbevakningen är en tjänst varvid kunden betalar för en oberoende aktieanalys som sprids via Smallcap.se

Smallcap.se:s analytiker eller frilansande analytiker kan inneha värdepapper i bolag som analyseras på Smallcap.se. I förekommande fall anges det i samband med publicering av initial analys.

Smallcap.se lämnar inte investeringsråd
Analyser och annat material på Smallcap.se tillhandahålls endast som allmän information och skall under inga förhållanden användas eller betraktas som någon uppmaning, rekommendation eller något råd, att köpa eller sälja aktier. Smallcap.se tar inte hänsyn till kundens särskilda ekonomiska situation, syfte med investeringar eller andra kundspecifika behov. Placerare bör söka finansiell rådgivning i det enskilda fallet avseende lämpligheten av tilltänkta aktieinvesteringar som Smallcap.se analyserar. Kunden bör därför endast beakta Smallcap.se som en av flera källor för sitt investeringsbeslut.

Källor
Analyserna är baserade på källor som betraktas som tillförlitliga. Trots att Smallcap.se försöker säkerställa att innehållet i analyserna skall vara korrekt och inte missvisande
garanterar inte Smallcap.se att uppgifterna är tillförlitliga eller fullständiga. Vidare måste läsare vara införstådd med att de framtidsutsikter som Smallcap.se prognostiserar i analyser inte alltid kommer att infrias. Smallcap.se friskriver sig från och svarar inte i något fall, oavsett vårdslöshet, gentemot läsare av analyserna eller tredje man, för förlust, vare sig direkt eller indirekt, som uppkommer på grund av innehållet i analys publicerad på Smallcap.se.

Material publicerat på/av Smallcap.se är skyddat av upphovsrätt och får inte utan tillstånd kopieras, återanvändas, distribueras eller publiceras.