

UPPDRAKSANALYS  
23 april 2018

# CANTARGIA

## ANALYSGUIDEN

# Innehåll

Lovande signaler.....	2
Temperatur.....	3
Ledning och styrelse.....	3
Ägare.....	3
Finansiell ställning.....	3
Potential.....	3
Risk.....	3
Investment case.....	4
Nya resultat indikerar möjlig effekt mot tumörspridning.....	5
USA-patent stärker utsikter för CAN04 som leukemibehandling.....	6
Brist på målstyrda terapier inom Akut Myeloisk Leukemi.....	6
Nya rön inom lungcancer kan röra om marknaden.....	7
Värderingsansats.....	9
Hög affärsaktivitet inom immunonkologi syns även i Sverige.....	9
Höjt värde för leukemiprojekt.....	9
Om bolaget.....	11
Historik.....	11
Målmolekylen IL1RAP främjar tumörtillväxt vid kronisk inflammation.....	13
CAN04 har dubbel verkningsmekanism.....	13
Ägare och ledning.....	14
Ledning.....	14
Styrelse och Ägarstruktur.....	14
Disclaimer.....	16



# Lovande signaler

**Cantargia väntas inom några månader kunna slutföra en inledande klinisk fas I-studie för sin cancerbehandling CAN04. Det ger förutsättningar för ett intressant nyhetsflöde. Ett positivt patentbesked medför att vi höjer motiverat värde.**



Efter en framgångsrik nyemission som inbringade 209 miljoner kronor efter kostnader är Cantargia väl finansiellt rustade att genomföra den pågående kliniska studien, CANFOUR, med cancerbehandlingen CAN04. Den första fas I-delen förväntas kunna slutföras under sommaren 2018. Vi bedömer att chansen att nå det primära målet om säkerhet är goda. Det

med anledning av att antikroppsbehandlingar generellt är väl tolererade och då prekliniska studier indikerar att CAN04 endast i liten utsträckning binder till normal humanvävnad. Bolagets plan är att därefter under året kunna inleda fas II-delen där såväl säkerhet som effekt kommer att undersökas med den rekommenderade dos som bestäms utifrån från fas-I-resultaten.

Cantargia-aktien har haft en tydlig kursuppgång under 2018. Ovan nämnda steg i den kliniska utvecklingen, om och när de kan tas, bör bidra till en fortsatt positiv värdeutveckling, enligt vår bedömning. Nyligen presenterade bolaget intressanta prekliniska observationer vid cancerkonferensen AACR som indikerar att CAN04 kan motverka tumörspridning. Dessa är lovande (om än tidiga) resultat som kan stärka möjligheterna som behandling inom flera cancersjukdomar.

Tidigare under året gav den amerikanska patentmyndigheten ett positivt preliminärt besked avseende en patentansökan om behandling av leukemi. Det ger stöd åt en framtida utveckling av en behandling mot Akut Myeloisk Leukemi, ett område där Cantargia tidigare har visat lovande prekliniska resultat.

Vi höjer det motiverade värdet något efter patentbeskedet till 11,8 kronor per aktie (11,2). Ett framgångsrikt slutförande av den pågående fas I-studien skulle därtill motivera en ytterligare tydlig höjning på ungefär 3 till 6 månader sikt.

## Nyckeltal

MSEK	2015	2016	2017	2018P
Nettoomsättning	0,0	0,0	0,0	0
Rörelseresultat	-17	-48	-60	-65
Vinst per aktie, kronor	neg.	neg.	neg.	neg.
Nettokassa	31	48	270	186

Källa: Cantargia (utfall) och Jarl Securities (prognoser).

Datum: 23 april 2018  
Analytiker: Niklas Elmhammer, Jarl Securities

Företagsnamn: Cantargia AB  
Lista: Nasdaq First North  
Vd: Göran Forsberg  
Styrelseordförande: Magnus Persson  
Marknadsvärde: 718 MSEK  
Senast: 10,85 SEK  
Kort om Cantargia: Cantargia utvecklar antikroppsbaseerade läkemedel för behandling av i första hand olika cancersjukdomar. Bolaget har en läkemedelskandidat kallad CAN04 som är riktad mot proteinet IL1RAP. Detta protein uttrycks i högre grad på cellytan hos både solida tumörer och leukemistamceller än hos friska celler. Hypotesen är att CAN04 har en dubbel verkningsmekanism då den både kan aktivera immunförsvaret att hitta och bekämpa tumörceller med IL1RAP och även blockera den tumörtillväxtfrämjande funktionen hos IL1RAP.

Möjligheter och styrkor: Antikroppsbehandlingar med IL1RAP1 som mål har ett potentiellt stort användningsområde inom cancer och autoimmuna sjukdomar.

Vi bedömer att Cantargia har ett starkt patentskydd avseende antikroppen CAN04, mål-molekylen IL1RAP och tillämpningar.

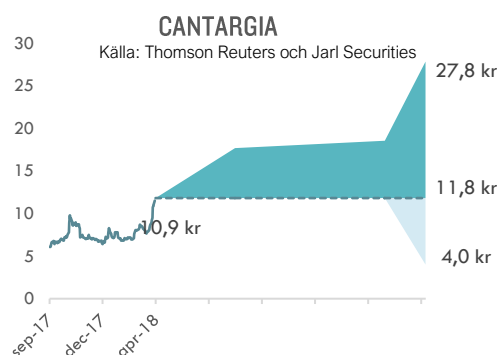
Ägarbild är stark och verksamheten är finansierad för ungefär två år framöver.

Risker och svagheter: Cantargia utvecklar behandlingar inom utmanande sjukdomsområden. Inom lungcancer är konkurrensen betydande.

CAN04 har ännu inte påvisat effekt i större kliniska studier.

Den kliniska utvecklingen kan drabbas av förseningar om patientrekrytering inte kan genomföras i önskad takt.

Värdering: Bas 4,0 kr      Bas 11,8 kr      Bull 27,8 kr



# Temperatur

## Ledning och styrelse



Vd Göran Forsberg har lång branscherfarenhet och har tillsammans med ledningsgrupp, forskargrupp och externa samarbeten lagt en bra grund för den kliniska projektutvecklingen, enligt vår bedömning.

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



Största ägare är Venture Capital-fonden Sunstone. Ägarbildningen stärktes betydligt via en riktad emission i december 2017 då större institutioner som Fjärde och Första AP-fonderna tillkom högt i ägarlistan.

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



Bolaget hade likvida medel om 270 miljoner per den 31 december 2017. Det väntas täcka kapitalbehovet till 2020.

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



Bolaget siktar på att behandla spridda och svårbehandlade sjukdomar vilket ger betydande potential vid klinisk framgång. Det finns ett stort antal potentiella konkurrenter i utveckling främst inom lungcancerområdet.

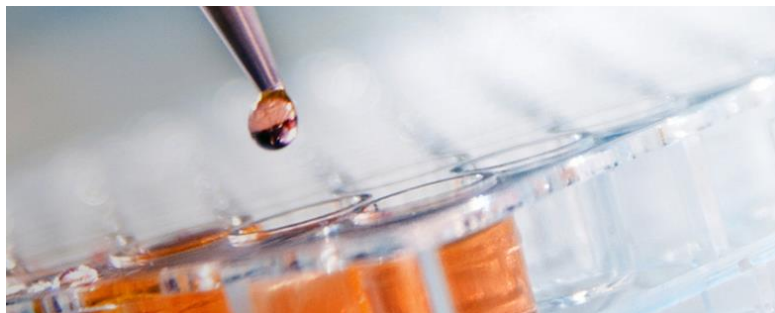
Bolagets potential bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betyget är storleken på bolagets potential i form av ökad vinst i förhållande till hur bolagets aktiekurs värderas i dag. Avgörande är också på vilken marknad företaget verkar och dess framtidsutsikter på denna marknad och lönsamhet. Ett bolag kan få högt betyg även om tillväxtutsikterna 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



Bolaget fokuserar på utmanande sjukdomar. Bolaget är i dagsläget mycket beroende av en produktkandidat.

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.



## Investment case

Efter den framgångsrika nyemissionen under slutet av 2017 har Cantargia den finansiella styrkan att ta antikroppsbehandlingen CAN04 till viktiga kliniska milstolpar. Per den 31 december 2017 uppgick kassan till cirka 270 miljoner kronor.

Framöver ser vi ett intressant nyhetsflöde för Cantargia:

- Under sommaren väntas den pågående första delen av den pågående fas I/IIa-studien kunna slutföras. Det primära målet är säkerhet men även andra parametrar som effekt och biomarkörer studeras. Vi bedömer att risken för en större motgång i denna del är ganska låg, inte desto mindre är det ett mycket viktigt steg då det är första gången CAN04 undersöks i människor.
- Om fas I-delen kan genomföras planenligt avser bolaget att inleda fas IIa-delen under 2018. Studieupplägget kommer att slutligen bestämmas efter att resultaten från den första delen har analyserats. Planen är att studera CAN04 dels som monoterapi, dels i kombination med standardbehandling i patienter med icke-småcellig lungcancer och bukspottkörtelcancer.

Hittills under året har Cantargia levererat positiva nyheter angående USA-patent för behandling av leukemi. Nyligen presenterades också lovande prekliniska resultat vid den stora cancerkonferensen AACR i Chicago som indikerar att CAN04 kan ha en ytterligare verkningsmekanism och effekt mot spridning av metastaser. Det kan stärka möjligheterna för CAN04 inom cancerbehandling.

Vi beräknar ett riskjusterat motiverat värde om 11,8 kronor per aktie. Det är en viss höjning jämfört med tidigare på grund av positivt patentbesked avseende leukemi-behandling. En framgångsrik fas I-studie kan motivera ytterligare höjning under året.

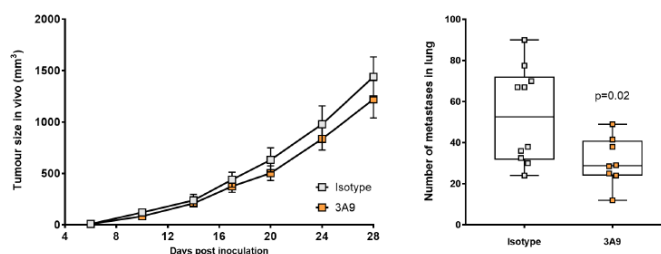
Utfallet i den efterföljande fas IIa-delen, som väntas slutföras under andra halvåret 2019, kommer att få avgörande betydelse för värdet av Cantargia. Vid den tidpunkten beräknar vi ett spann i motiverat värde mellan fyra och 27,8 kronor beroende på utfall.

Under 2018 planerar bolaget även att ansöka om en notering på börsens huvudlista. Om det kan kombineras med positiva nyheter avseende den kliniska utvecklingen bör en notering kunna bidra till ett ökat intresse för aktien. Bolagets nyligen stärkta finansiella position ger ett gott utgångsläge för ansökan, enligt vår bedömning.

## Nya resultat indikerar möjlig effekt mot tumörspridning

Cantargia har nyligen presenterat nya intressanta resultat där en surrogatantikropp till CAN04 studerats som behandling i en preklinisk modell för trippelnegativ bröstcancer. Resultaten presenterades på den stora cancerforskningskonferensen AACR i Chicago den 16 april. Ingen signifikant effekt på primära tumörer uppmättes, däremot reducerades antalet och storleken av metastaser i lungorna. Eftersom tumörerna i denna modell uppvisar ett lågt uttryck av målproteinet IL1RAP var den uteblivna effekten på de primära tumörerna inte helt oväntad. Däremot pekar resultaten på en potentiell effekt mot metastasering. Cantargias hypotes är att detta pekar på att CAN04 verkar både på tumörceller och immunsuppressiva immunceller. Det kan innebära att det inte krävs ett högt uttryck av målproteinet IL1RAP för att behandlingen ska ha effekt mot canceren.

### Studie i preklinisk bröstcancermodell. Surrogatantikroppen (3A9) hade ingen signifikant effekt på primär tumör (vänster) men minskade antalet metastaser i lungorna (höger)



Källa: Liberg, D., et al, " Antibody blockade of IL1RAP signaling reduces metastasis in a breast cancer model", *Poster AACR*, 2018

Verkningsmekanismen är mer specifikt via bindning till en typ av immunceller, myeloida celler. Avdödning av dessa, alternativt blockering av tumörfrämjande IL-1-signalering, minskar uppkomsten av sekundära tumörer.

Cantargia skriver att resultaten tyder på möjligheter att kommersialisera CAN04 i nya marknadssegment. Det skulle enligt vår bedömning kunna handla om tilläggsbehandling för patienter med cancersjukdomar där risken för tumörspridning till andra delar av kroppen är relativt sett hög. Exempel är melanom, bröstcancer men även en breddad användning inom lungcancer kan bli aktuell. Till att börja med kan resultaten tala för en gynnsam effekt på överlevnad i kommande kliniska studier i patienter med lungcancer och bukspottkörtelcancer. Vi kan samtidigt inte utesluta att en möjlig avdödande effekt på immunceller teoretiskt kan vara förknippad med vissa biverkningar, exempelvis i form av ett försvagat immunförsvar. I studien var dock den injicerade antikroppen enligt

bildanalys lokaliserad till tumören och mjälten vilket talar för begränsad påverkan på frisk vävnad. Det kan påpekas att ledande immunonkologiska behandlingar som checkpointhämmarna har allvarliga biverkningar.

## USA-patent stärker utsikter för CAN04 som leukemibehandling

I februari erhöll Cantargia ett preliminärt godkännande från den amerikanska patentmyndigheten avseende en ansökan rörande behandling av de vanligaste leukemiformerna med IL1RAP-bindande antikroppar. Det inkluderar AML (akut myeloisk leukemi), en leukemiform som forskargruppen bakom Cantargia utfört ett flertal prekliniska studier på med lovande resultat och som är en möjlig indikation för behandling med CAN04. Det är ett tydligt framsteg, i synnerhet som en potentiell konkurrent (Cellerant Therapeutics) redan har erhållit ett liknande USA-patent. Därmed har det åtminstone fram till detta besked funnits en viss osäkerhet rörande Cantargias möjligheter att bedriva verksamhet på leukemiområdet i USA (dock har patent redan tidigare erhållits för behandling av leukemiformen ALL specifikt).

Antalet årliga nya fall ligger på omkring tio per en miljon invånare. Femårsöverlevnaden är låg, omkring 27 procent. Statistiken försämras av äldre patienter som har samsjuklighet med andra sjukdomar och som inte tål den intensiva cellgiftsbehandlingen som annars ofta är standardbehandling i första skedet. Stamcellstransplantation är en ganska vanlig kompletterande behandling som förbättrar överlevnaden hos yngre patienter men som inte är indikerad för äldre.

## Brist på målstyrda terapier inom Akut Myeloisk Leukemi

Det har visat sig vara en utmaning att framgångsrikt utveckla målstyrda antikroppsbaseerade terapier för AML. En anledning är att det har varit svårt att hitta antigen som är specifika för leukemi. En annan möjlig orsak är att eftersom leukemin i sig försämrar funktionen hos patienternas immunförsvar (den tränger ut produktionen av normala vita blodkroppar) slår det potentiellt mot antikroppsbehandlingar effektivitet, åtminstone vad gäller en direkt avdödande effekt på cancer (Källa: Khwaja, A. et al. "Acute myeloid leukemia". *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 2, 2016).

Ett undantag är den nyligen godkända behandlingen Mylotarg (som marknadsförs av Pfizer) som är ett antikropps-konjugat, det vill säga en kombination av en antikropp (som är målstyrd mot receptorn CD33) och ett cellgift. Det något märkliga i sammanhanget är att samma substans har varit på marknaden tidigare men dragits tillbaka efter oacceptabla biverkningar. Mylotarg innehåller en lägre dos cellgifter. Mylotarg är indikerat som en första linjens monoterapi för patienter som är CD33-positiva. Även den klass av antikroppsbehandlingar som kallas checkpointhämmare utvärderas inom AML.

Det som talar för behandling med CAN04 i AML är att den binder till IL1RAP-koceptorn som enligt Cantargias efterforskningar är mer frekvent i leukemiceller än normala celler. Publicerade prekliniska försök i en xenograftmodell indikerar också

en direkt avdödande effekt. Det talar för att Cantargia har identifierat ett användbart och i dessa patienter vanligt förekommande mål för behandling av AML.

Det är i dagsläget svårt att bedöma potential för CAN04 i AML då vi inte vet närmare i vilken målpopulation/ när i behandlingskedjan CAN04 kan bli indikerad. Mot bakgrund av att Cantargia fått ett positivt förhandsbesked om patentbeviljande i USA höjer vi antagandet om möjlig toppförsäljning till 450 miljoner USD (tidigare 300). Enligt Evaluate Pharma väntas de bäst säljande behandlingarna på området omsätta omkring 600 miljoner USD i början av nästa årtionde. De är indikerade för subgrupper som med specifika mutationer, som FLT3 eller IDH2. Marknaden för AML uppskattades till 450 miljoner USD 2015 (Källa: Nature/First Word) och spås växa till en miljard USD 2020 med förmodad kraftig tillväxt även därefter. Tillväxten väntas drivas av nya behandlingar som prissätts högre än dagens standardbehandlingar.

## Nya rön inom lungcancer kan röra om marknaden

Nyligen har läkemedelsbolaget Merck presenterat kliniska framgångar för en kombinationsbehandling med Keytruda (pembrolizumab) och cellgifter i behandling av icke småcellig lungcancer, den vanligaste formen av lungcancer. Resultat från studien Keynote-189, som presenterades på AACR i april 2018, visar på en minskning av risken att dö med 51 procent jämfört med behandling enbart med cellgifter vid en uppföljningstid på 10,5 månader. Detta var klart bättre än de flesta bedömare hade räknat med. Kanske mest anmärkningsvärt var att en tydlig effekt även åstadkoms i patienter med tumörer med ett lågt uttryck av så kallad PD-L1 (vilket är ett protein som är inblandat när tumörerna hämmar immunresponsen).

Denna behandling är redan godkänd för patienter med ett högt uttryck av PD-L1 men de nya resultaten talar för att den kan komma att bli indikerad även för patienter med ett lågt uttryck, eller till och med för patienter som inte har testats för detta uttryck. I ett slag kan således målgruppen för Keytruda kombineras med kemoterapi mer än fördubblas och etablera denna terapi som standardbehandling i första linjen. Resultaten höjer ribban för andra immunonkologiska behandlingar som vill in på lungcancermarknaden.

Konkurrentlandskapet är föränderligt inom lungcancer och det försvårar en bedömning av möjligheterna för CAN04. Trots det finns det goda skäl för Cantargia att fokusera på lungcancer:

- Utvecklingen av lungcancer är i många fall (exempelvis hos rökare) förknippat med inflammationer som driver fram så kallade metaplasier (förändringar i vävnader) som i sin tur kan vara förstadium till cancer. Det talar för att den blockering av inflammatoriska signaler som CAN04 åstadkommer kan vara användbar vid behandling.
- Bolagets bedömning baserat på analys av såväl externa data som egna efterforskningar är att IL1R3P är särskilt högt uttryckt i lungcancer tumörer.

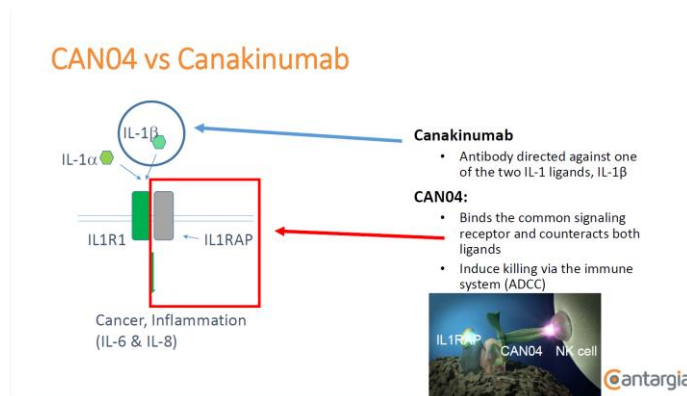
---

Cytokiner är inflammationsfrämjande  
signalproteiner



- En stor studie (CANTOS) med canakinumab, en antikroppsbehandling med en verkningsmekanism som delvis påminner om den hos CAN04, visade att risken att utveckla lungcancer minskade med 67 procent hos de studiedeltagare som fick den högsta dosen. Canakinumab binder cytokinen IL-1 $\beta$  medan CAN04 blockerar signaler från såväl IL-1 $\alpha$  som IL-1 $\beta$  genom bindning till receptorn IL1RAP. Därtill stimulerar CAN04 immunförsvarets mördarceller att attackera tumören. Canakinumab är inte godkänd som cancerbehandling. Novartis har dock nyligen inlett en omfattande fas III-studie (1500 patienter) där canakinumab provas som tilläggsbehandling för lungcancerpatienter som genomgått kirurgi.

### CAN04 har fler verkningsmekanismer än canakinumab

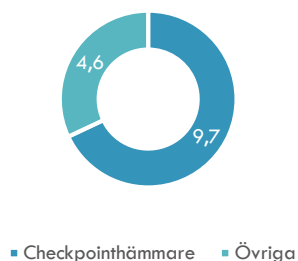


Källa: Cantargia

- Att Cantargias behandling kan ha effekt mot tumörspridning, i linje med de resultat som presenterades vid AACR-mötet, ger därtill stöd åt möjligheterna som eventuell tilläggsbehandling. Lungcancer medför ofta tumörspridning till andra delar av kroppen, som lever och hjärna.

Den globala marknaden för NSCLC-läkemedel förväntas enligt flera bedömare växa snabbt de kommande åren, även om estimaten spretar ganska kraftigt. Enligt Decision Resources väntas marknaden uppgå till 14,2 miljarder dollar år 2024 (estimat per april 2016) jämfört med omkring sju miljarder USD 2015.

## Marknad för behandling av icke småcellig lungcancer 2024P (miljarder USD)



Källa: Nature, Decision Resources 2016

## Värderingsansats

### Hög affärsaktivitet inom immunonkologi syns även i Sverige

Att immunonkologi är område till vilket det knyts stora förhoppningar understryks av aktiviteten vad gäller licensaffärer. Enligt Defined Health utgjorde licensiering relaterad till immunonkologi merparten av affärer inom cancerområdet under 2016. En viktig drivkraft var jätten Bristol-Myers Squibb (BMS), som aktivt letar kombinationsmöjligheter till sin portfölj av checkpointhämmare. Ett närliggande exempel (visserligen ett förvärv) är svenska Cormorant Pharmaceuticals som 2016 köptes av BMS för 95 miljoner USD i förskottsbetalning och med möjliga regulatoriska milstolpsersättningar upp till 425 miljoner USD (då i fas I). Cormorant utvecklar HuMax-IL8, en antikroppsbehandling som blockerar IL-8, en cytokin som är beroende av IL-1. Således en verkningsmekanism som inte är helt väsensskild från CAN04.

Fas II är normalt en vattendelare då effekt prövas i kontrollerade studier, och traditionellt träffas flertalet licensaffärer efter denna milstolpe givet att framgångsrika resultat nås. Enligt Defined Health uppgick medelvärdet av licensaffärer under 2015 till 2016 avseende immunonkologiprojekt i fas II till 601 miljoner USD. Vi har netto räknat med lägre, om än betydande, totala förskottsbetalningar och utvecklings- och försäljningsrelaterade milstolpsersättningar för NSCLC och bukspottkörtelcancer på 400 miljoner USD respektive 500 miljoner USD. För AML har vi räknat med en licensaffär på 200 miljoner USD.

### Höjt värde för leukemiprojekt

Nedan sammanfattar vi vår värdering av summan av riskjusterade värden av bolagets projekt. Vi har generellt använt en diskonteringsränta på 14,2 procent. Detta baserat på en riskfri ränta på 0,8 procent, ett betavärde på 1,3 och en riskpremie på 10,3 procent. Den senare bygger på PwC:s *Riskpremiestudien 2017* och utgörs av en marknadsriskpremie på 6,5 procent och ett storleksbaserat

tillägg på 3,8 procent. Betavärdet är ett snitt för biotechbranschen enligt Damodaran Online.

### Värdering av summan av delarna i Cantargia

	Fas	Toppförsäljning (MUSD)	Riskjusterat NPV (MSEK)	Per aktie (kronor)	Antagande
CAN04, Lungcancer 2L	I	750	235	3,6	11 % chans till lansering, 15 % royalty, 400 MUSD milstolpar, lansering 2025
CAN04, Pankreascancer 1L	I	1000	245	3,7	5% chans till lansering, 15 % royalty, 500 MUSD milstolpar, lansering 2023
CAN04, Leukemi	I	450	119	1,8	18 % chans till lansering, 15 % royalty, 200 MUSD milstolpar, lansering 2026
Overhead			-52	-0,8	15 mnkr/år t o m 2022
Nettokassa/-skuld			235	3,6	Per 2018-03-31 (P)
<b>Totalt</b>			<b>782</b>	<b>11,8</b>	<b>66,2 miljoner aktier</b>

Källa Jarl Securities. 1L: Första linjens behandling, 2L: Andra linjens behandling

Våra antaganden för respektive projekt baseras på diskussionen ovan. Generellt har vi antagit att en utlicensiering kan ske efter en utökad fas II-studie med en royaltysats på 15 procent. Vad gäller antagen om sannolikhet är dessa baserade på den historiska sannolikheten inom respektive indikation, justerad med en premie på grund av att Cantargia avser att selektera patienter med biomarkörer. Undersökningar indikerar att detta tillvägagångssätt innebär en mer än tre gånger så hög sannolikhet till lansering för ett projekt i fas I. Eftersom biomarkörerna inte är färdigutvecklade ännu (utvecklingen sker parallellt med fas I-studierna) har vi inte räknat med denna premie fullt ut. För mer bakgrund till våra antaganden, se tidigare analys <https://www.aktiespararna.se/analysguiden/nyheter/cantargia-styr-i-klinik>.

Vi har höjt det motiverade riskjusterade värdet för indikationen AML med anledning av ett positivt förhandsbesked om beviljande av USA-patent. Det som en följd av att vi dels ser en större potential till toppförsäljning, dels antar vi ett högre värde vid en potentiell licensaffär. Vår värdering av summan av delarna stiger därmed till cirka 780 miljoner kronor, eller 11,8 kronor per aktie (tidigare 11,2). Värderingen är mycket känslig för antaganden om exempelvis toppförsäljning, tid till marknad och antagen sannolikhet till lansering. Samtliga faktorer är osäkra bedömningar i detta tidiga skede.

- Målet är att kunna genomföra den pågående kliniska studien, inklusive fas IIa-delen, under andra halvåret 2019. I ett optimistiskt scenario visar studien på positiva tecken på effekt hos båda patientgrupperna (lungcancer och bukspottkörtelcancer) och att behandlingen är väl tolererad. Om dessa viktiga kliniska milstolpar kan nås föranleder det en tydlig höjning av riskjusterat motiverat värde. Om vi i tillägg även höjer antaganden om försäljningspotential med hänsyn till möjlig breddad målpopulation (vi antar då 1500 MUSD för pankreascancer och 1000 MUSD för lungcancer) stiger sammanfattningsvis det motiverade värdet per aktie till 27,8 kronor per aktie.

- I ett pessimistiskt scenario antar vi att fas I genomförs utan större bekymmer men att inga relevanta signaler på effekt sedan kan påvisas i fas IIa. I det läget räknar vi endast med AML-projektet i vår värderingsmodell. Det motiverade värdet blir då 4,0 kronor per aktie.

Om CAN04 mot förmodan stöter på avgörande hinder i samband med säkerhetsutvärderingen kommer det bedömda värdet att påverkas mycket negativt. Det ska poängteras att vi ännu inte räknat med autoimmuna sjukdomar i vår värdering. Detta område ger ytterligare potential på ett till två års sikt.

## Om bolaget

Cantargia AB (publ) (Cantargia eller bolaget) utvecklar antikroppsbaseade läkemedel för behandling av i första hand olika cancersjukdomar. Bolaget har en läkemedelskandidat kallad CAN04 som är riktad mot proteinet IL1RAP. Detta protein uttrycks i högre grad på cellytan hos både solida tumörer och leukemistamceller än hos friska celler. Hypotesen är att CAN04 har en dubbel verkningsmekanism då den både kan aktivera immunförsvaret att hitta och bekämpa tumörceller med IL1RAP och även blockera den tumörtillväxtfrämjande funktionen hos IL1RAP.

Bolaget genomför för närvarande en klinisk studie (fas I) där behandling av cancerpatienter utvärderas med avseende på säkerhet och där en rekommenderad fas II-dos ska fastställas. Efter genomförd fas I är planen att studera effekt i utvalda indikationer (icke småcellig lungcancer och cancer i bukspottskörteln i den pågående CANFOUR-studien och akut myeloisk leukemi i en separat studie) i en adaptiv fas IIa-studie. Efter de första kliniska studierna avser Cantargia att finna en kommersiell partner som har möjlighet att genomföra den senare delen av den kliniska utvecklingen och kommersialisera projekten.

Bolaget har ett flertal patentfamiljer dels för behandling av olika cancerformer med IL1RAP som målmolekyl dels för produktkandidaterna. Under 2017 fick bolaget fått patengodkännande för CAN04 i Europa och USA. Därtill har Cantargia under 2018 fått preliminära godkännanden av USA-patent för behandling av de vanligaste leukemiformerna med antikroppar med IL1RAP som målmolekyl.

## Historik

Cantargia har sin bakgrund i ett projekt vid Lunds Universitet där vanliga stamceller jämfördes med leukemistamceller. Forskarna Thoas Fioretos och Marcus Järås upptäckte då att en av skillnaderna är att leukemistamcellen på sin yta har ett protein som kallas IL1RAP. I den uppföljande forskningen fann forskargruppen också att proteinet tycks ha stor betydelse för att stimulera tillväxten av mogna cancercellceller. Ytterligare forskning visar att det här systemet skapar en mikromiljö i tumören som skyddar den mot immunrespons. En naturlig slutsats var att en blockering av IL1RAP potentiellt skulle kunna vara en lovande metod för cancerbehandling.

Cantargia bildades 2009 för att ta fram ett läkemedel baserat på dessa upptäckter och resultatet blev en antikropp, CAN04, som patentsöktes 2014. Innan det hade IL1RAP som målmolekyl för cancerbekämpning patentsökts för såväl solida tumörer (2011) som hematologisk cancer (2009).

Bolaget listades på First North i mars 2015. Under 2015 och 2016 genomfördes framgångsrika prekliniska studier avseende toxicitet och verkningsmekanism. Dessutom etablerades ett samarbete avseende storskalig produktion av CAN04 med den tyska tillverkaren Glycotope. Under våren 2017 slutfördes två så kallad GLP-säkerhetsstudier som dels visade på god säkerhet i djur, dels påvisade låg bindning av CAN04 till normal humanvävnad – det senare är ett betryggande besked eftersom det är tumörer och inte friska celler som är målet för behandlingen.

Sedan starten har Cantargia tagit in 432 miljoner kronor före emissionskostnader från aktieägare. I slutet av 2017 genomfördes en nyemission på 232 miljoner kronor till kursen 6,8 kronor per aktie. En stor del (101 miljoner kronor) riktades till huvudsakligen institutionella ägare, däribland Första, Andra och Fjärde AP-fonderna samt specialinvestorer. Emissionen möjliggör en klinisk utveckling som är expanderad jämfört med tidigare kommunicerad plan vilket innebär fler patienter än tidigare planerat kommer kunna inkluderas. Det ger i sin tur förutsättningar för ökad klinisk evidens och därmed en starkare position vid framtida partnerdiskussioner.

Störst fokus den närmaste tiden ligger på den kliniska studien med produktkandidaten CAN04. Studien, som går under arbetsnamnet CANFOUR, är en multicenterstudie där även kliniker i Belgien och Nederländerna ingår. CANFOUR-studien utförs i samarbete med europeiska "key opinion leaders" på välrenommerade sjukhus i Belgien, Holland, Danmark och Norge.

Studien består av två delar, där den första (fas I) är en doseskaleringsstudie för att bestämma rekommenderad dos inför fortsatta kliniska studier. I denna del inkluderas en bredare grupp cancerpatienter (icke småcellig lung-cancer, pankreascancer, trippelnegativ bröstcancer och kolorektalcancer). Doseskaleringen innebär att en grupp om tre patienter får samma dos. Om ingen dosbegränsande toxicitet observeras, går studien vidare med en ny grupp om tre patienter som får en högre dos. Om minst en patient på en given dosnivå upplever toxicitet, får nästa grupp samma dos. Slutresultat från fas I-studien väntas sommaren 2018 och Cantargia uppger att patientrekryteringen går enligt plan. Med tanke på att det främst är säkerhet och dos som ska undersökas ser vi risken som relativt låg i denna första kliniska del.

I den andra delen (fas IIa) ska CAN04 studeras som monoterapi och som kombinationsbehandling, i lungcancer och bukspottkörtelcancer. Målsättningen är främst att utvärdera säkerhet men även signaler på effekt kommer att undersökas. Den exakta utformningen kommer att bestämmas utifrån observationer från den första delen samt prekliniska data. Inkluderat både fas I- och fas IIa-delen väntas studien enligt det tidigare protokollet omfatta 65 patienter. Den pågående finansieringen möjliggör emellertid en större studie. Efter den genomförda fas I-delen kommer bolaget även att utvärdera att påbörja en fas IIa-studie i patienter med akut myeloisk leukemi.

## Målmolekylen IL1RAP främjar tumörtillväxt vid kronisk inflammation

IL1RAP (Interleukin-1 Receptor Accessory Protein) är ett protein som sitter på celltor och fungerar som receptor för inflammationsfrämjande signalproteiner, så kallade cytokiner, av familjen Interleukin-1. De senare har en central roll i regleringen av immunförsvaret och inflammatoriska processer.

Inflammatoriska processer framdrivna av cytokiner är en del av immunförsvarets respons mot exempelvis akuta bakterieinfektioner. Paradoxalt nog kan kroniska inflammationer som bieffekt bidra till sjukdomstillstånd som cancer. IL1RAP blir då en medbrottsling i dramaten och inblandat i en rad, för cancerens överlevnad och spridning, viktiga processer som till exempel metastasering och nedtryckning av det lokala immunförsvaret. 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.

Oberoende forskning har visat att högt uttryck av IL1RAP är förknippat med ett mer aggressivt sjukdomsförlopp inom cancerformen akut myeloisk leukemi. Cantargias egen forskning har visat att det finns liknande samband även vid malignt melanom.

IL1RAP signalerar som nämnts först när olika cytokiner av Interleukin-1-familjen (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  eller IL-33) binder till receptorn. Om man kan blockera IL1RAP så hämmas alltså tre olika signalvägar i tumörområdet.

## CAN04 har dubbel verkningsmekanism

Cantargias antikropp CAN04 har designats med IL1RAP som mål. Genom att binda till denna receptor blockeras signaler från de inflammationsfrämjande cytokinerna ovan (mekanism 1).

CAN04 är designad för att även stimulera immunförsvarets mördarceller (NK-celler) att attackera tumören när antikroppen har fäst vid cellytan (mekanism 2). Dessa mördarceller har receptorer som gör att de söker upp och fäster vid "skaftet" på antikroppen (den så kallade Fc-delen) och släpper ut cytotoxiska faktorer som dödar den markerade cellen. Denna anticancermekanism kallas ADCC (Antibody-Dependent Cellmediated /Cellular Cytotoxicity) och är välkänd inom cancerbehandlingar baserade på antikroppar. Det är exempelvis en av verkningsmekanismerna hos det framgångsrika cancerläkemedlet Herceptin. Fc-delen i CAN04 har optimerats för att förstärka rekrytering av mördarceller med hjälp av teknik som licensierats in från bolaget BioWa inc.

## Beskrivning av de dubbla verkningsmekanismerna för Cantargias antikropp CAN04.

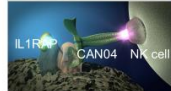
### Produktkandidaten CAN04 - verkningsmekanism



- IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  och IL-33:
  - Inflammatoriska cytokiner
  - Aktiverar IL1RAP-signalering
  - Leder till tumörtillväxt och inflammation



- CAN04 (mekanism 1)
  - Stark bindning till IL1RAP
  - Blockerar signalvägar (hindrar tumörtillväxt och inflammation)



- CAN04 (mekanism 2)
  - Stimulerar immunförsvaret (NK-celler) att döda tumörceller

 cantargia

Källa: Cantargia

## Ägare och ledning

### Ledning

Vd Göran Forsberg är teknologie doktor i biokemi, docent och har författat över 40 vetenskapliga publikationer. Forsberg har varit delaktig i läkemedels- och bioteknikföretag i 30 år, bland annat på olika befattningar inom KabiGen, Pharmacia, Active Biotech och University of Adelaide, Australien. Senast kommer Forsberg från positionen som affärsutvecklingschef på Active Biotech AB. Forsberg äger 77 684 aktier.

### Styrelse och Ägarstruktur

Ordförande Magnus Persson är läkare och docent i fysiologi vid Karolinska Institutet i Stockholm. Persson har stor erfarenhet inom medicin-, life science- och biotech-finansiering. Persson har lett utvecklingsteam i fas II och III-program inom läkemedelsindustrin och har grundat och lett såväl privata som offentliga biotech- och medicintekniska bolag som styrelseordförande och styrelseledamot i Europa och USA. Persson har härutöver varit involverad i ett tiotal börsintroduktioner. Persson äger 44 976 aktier och 85 000 teckningsoptioner.

Ägarbildens förändrades och förstärktes tydligt i samband med emissionerna under hösten. Sunstone Capital, en Venture Capital-firma baserad i Köpenhamn, har klättrat upp som störste ägare. Via den riktade delen av emissionen kom såväl Första AP-fonden som Fjärde AP-fonden in som större ägare. De största ägarna är mycket kapitalstarka. Att de valt att investera i ett bolag i tidig utvecklingsfas ger en kvalitetsstämpel åt Cantargia.

Under 2018 har en tidigare storägare LU BioScience beslutat att dela ut sitt innehav till sina andelsägare. Vi ser detta som odramatiskt eftersom LU BioScience håller på att likvideras.

### Tio största ägarna, 2018-03-31

	<b>%, kapital</b>
Sunstone Life Science Ventures Fund III K/S	9,0%
Första AP-fonden	6,9%
Försäkringsaktiebolaget, Avanza Pension	6,4%
Fjärde AP-fonden	4,2%
SEB S.A. Clients Assets Ucits	3,4%
Andra AP-fonden	3,3%
Tibia Konsult AB	2,1%
Mats Invest AB	2,0%
Kudu AB	1,9%
Brushamn Invest AB	1,9%

Källa: Cantargia



## Disclaimer

Birger Jarl Securities AB, [www.jarlsecurities.se](http://www.jarlsecurities.se), nedan benämnt Jarl Securities, publicerar information om bolag och däribland analyser. Informationen har sammanställts utifrån källor som Jarl Securities bedömer som tillförlitliga. Jarl Securities 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 Jarl Securities. Jarl Securities 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 Jarl Securities. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning.

Jarl Securities har i övrigt inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Jarl Securities 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.