

## Utvecklar framtidens metastasprevention

### Aktiverar kroppens immunförsvar mot cancerceller

Enligt WHO är det 18,1 miljoner människor årligen som diagnosticeras med cancer och 9,6 miljoner som avlider. Majoriteten av dödsfallen är associerade med att cancer sprider sig och ger upphov till dottertumörer eller metastaser. RhoVac är verksamt inom immunonkologi och utvecklar en cancerterapi som förhindrar eller begränsar att cancer metastaserar. Under 2018 slutfördes den första fas I/II-studien i prostatacancer som visade att RV001 var väl tolererat och gav det förväntade immunsvaret som ska utöva effekt på cancercellerna. Det starka immunsvaret har också visat sig hålla över tid. I fjol inleddes en fas 2b-studie med 175 patienter som beräknas slutföras Q1 2022. Den avser visa på effekten av RV001 i att förhindra sjukdomsutveckling i prostatacancer efter kirurgi eller strålning mot primärtumören.

### Full rekrytering till fas 2b-studien väntas till Q2 2021

Bolagets kliniska fas 2b-studie har blivit något försenad av Covid-19 pandemin, men kommer fortfarande kunna genomföras med befintlig finansiering. Nuvarande rekryteringstakt indikerar full rekrytering under Q2 2021. I studien inkluderas patienter med prostatacancer som avslutat en primär behandling med kirurgi eller strålbehandling och som uppvisar stigande PSA-värden, den gängse markören för prostatacancer.

### RV001 har blockbusterpotential

RhoVacs strategi är att utlicensiera RV001 tidigast efter att fas 2b-studien är genomförd. Bolaget bedömer att utsikterna är goda att RV001 beviljas fast track-status hos amerikanska FDA. Analysfirman DelveInsight bedömer i en rapport att RV001 kan uppnå USD 955 miljoner i försäljning inom prostatacancer år 2030 vid framgångsrik lansering. Då potentialen är större utanför den nuvarande initiala indikationen prostatacancer kan det finnas betydande uppsida i dessa prognoser.

### Vi inleder bevakning av RhoVac med riktkurs 43 kr

RhoVac är ett utvecklingsbolag och har i dagsläget små intäkter. Bolagets kassa på ca 110 mkr väntas räcka för att slutföra den pågående fas 2b-studien. En investering i RhoVac är förknippad med stor risk, men vid positiva studieresultat ser vi stor potential i bolagets aktie. Vi inleder bevakning med riktkurs 43 kr.

### RhoVac

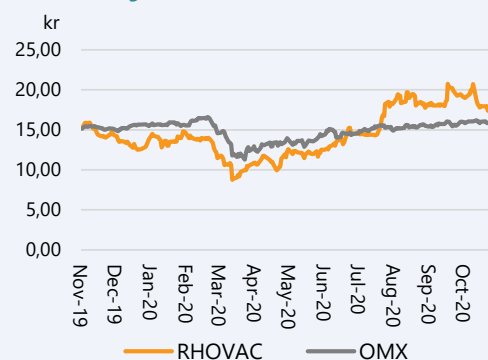
#### Initiering

Datum 9 november 2020  
Analytiker Thomas Nilsson

#### Basfakta

Bransch Health Care  
Styrelseordförande Gunnar Gårdemyr  
Vd Anders Månsson  
Noteringsår 2016  
Listning Spotlight  
Ticker RHOVAC  
Aktiekurs 18,00 kr  
Antal aktier, milj. 19,0  
Börsvärde, mkr 343  
Nettoskuld, mkr -110  
Företagsvärde (EV), mkr 233  
Webbplats www.rhovac.se

#### Kursutveckling senaste året



Källa: NasdaqOMX

#### Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2018	2019	2020p	2021p
Omsättning	0	6	6	0
Res f. avskrivningar	-20	-36	-44	-50
Rörelseres. (ebit)	-20	-36	-44	-50
Resultat f. skatt	-20	-38	-44	-50
Nettoresultat	-17	-34	-44	-50
Vinst per aktie	-1,81 kr	-1,80 kr	-2,31 kr	-2,63 kr
Utd. per aktie	0,00 kr	0,00 kr	0,00 kr	0,00 kr
Omsättningstillväxt	n/a	n/a	n/a	n/a
Ebitda-marginal	n/a	n/a	n/a	n/a
Rörelsemarginal	n/a	n/a	n/a	n/a
Nettoskuld/eget kap.	n/a	n/a	n/a	n/a
Nettoskuld/ebitda	n/a	n/a	n/a	n/a
P/e-tal	n/a	n/a	n/a	n/a
EV/ebit	n/a	n/a	n/a	n/a
EV/omsättning	n/a	n/a	n/a	n/a
Direktavkastning	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Källa: Bolaget, Analysguiden

## Investment Case

### Immunonkologi på stark frammarsch

RhoVac är verksamt inom immunonkologi som är en typ av cancerbehandling som går ut på att använda och förstärka immunsystemets egen förmåga att angripa tumörceller. Detta är en ny behandlingsmetod som är på stark frammarsch. Genom att använda immunterapi kan man lära immunsystemet att känna igen och attackera specifika cancerceller. Nobelpriset i medicin år 2018 gick till James P Allison och Tasuko Honjo för deras upptäckter inom cancerbehandling genom att hämma immunförsvarets bromsmekanismer. Den första immunonkologiska behandlingen som godkändes 2011 var checkpoint-hämmaren Yervoy som några år senare följdes av Opdivo och Keytruda. Speciellt checkpoint-hämmaren Keytruda har blivit en stor kommersiell succé för amerikanska Merck och försäljningen av detta läkemedel väntas i år nå USD 14,4 miljarder. I studier har Keytruda bl. a visat sig fördubbla överlevnaden i patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer. Fem år efter behandlingen levde 32% av patienterna som behandlats med Keytruda jämfört med 16% för patienter som behandlats med cellgifter.

**Mercks Keytruda väntas i år nå USD 14,4 miljarder i försäljning**

### RhoVac vill utveckla framtidens metastasprevention

RhoVacs RV001 är ett cancervaccin utformat för att aktivera T-celler. Aktiverade T-celler känner igen antigener både på ytan av och inuti cancerceller. Detta gör att de kan eliminera de typer av cancerceller vaccinet är riktat mot. RV001 innehåller en antigen som är riktad mot proteinet RhoC som finns överuttryckt hos cancerceller som har hög risk att metastasera. Behandling med RV001 avser att eliminera dessa celler och därmed hejda spridningen av cancer. Behandling av metastaserande cancer är ett signifikant medicinskt behov då de flesta patienter som når detta tillstånd har en dålig prognos. Bolaget bedömer av denna anledning att man har goda utsikter att få fast track-status hos amerikanska FDA.

### Kommande händelser

Med en kassa på SEK 110 miljoner har bolaget enligt styrelsens bedömning tillräcklig finansiering för att finansiera bolagets fas 2b-studie samt täcka de administrativa kostnaderna i bolaget för 2021 och större delen av 2022. Artikeln om RhoVacs fas I/II-studie kommer att publiceras i november i Journal for ImmunoTherapy of Cancer (JITC). I artikeln kommer verkningsmekanismen för RV001 att beskrivas, men artikeln kommer även att innehålla en diskussion om PSA-resultaten som indikerar att ett fördröjt sjukdomsförlopp kan vara möjligt, vilket RhoVacs pågående fas 2-studie syftar till att dokumentera.

## Vi inleder bevakning av RhoVac med riktkurs 43 kr

Ett läkemedel som oavsett cancertyp kan lyckas förhindra eller skjuta upp återfall i cancer och metastaser efter initialt framgångsrik behandling av primärtumören har givetvis blockbusterpotential. Vi tror att RV001 vid framgångsrik lansering mot prostatacancer kan nå en årlig försäljning på USD 955 miljoner fem år efter lansering. Dessutom har RV001 ännu större potential inom andra indikationer än den initiala. Vi inleder bevakning av RhoVac med en riktkurs på 43 kr. Denna riktkurs bygger enbart på indikationen prostatacancer. Det är väldigt sannolikt att produkten fungerar som metastasprevention brett i cancer om den fungerar i en typ av cancer, eftersom målproteinet RhoC inte är specifikt för någon enskild typ av cancer. Detta gör att ytterligare uppsida kan finnas i värderingen. Om proof-of-concept uppnås i den pågående fas 2b-studien är det högst sannolikt att försäljning och värde i ännu större utsträckning kommer att komma från en utvidgning i prostatacancer samt från indikationer i andra typer av cancer.

## Växande marknad för cancerläkemedel

### Cancer är den näst vanligaste dödsorsaken i världen

Under 2018 uppgick antalet nya cancerfall i världen till 18,1 miljoner och antalet dödsfall uppgick till 9,6 miljoner. Detta betyder att cancer är den näst vanligaste dödsorsaken i världen efter hjärt-kärlsjukdomar. Enligt WHO väntas antalet cancerdiagnoser öka till 20 miljoner per år under 2025. Utöver befolkningstillväxt och åldrande finns även socioekonomiska faktorer bakom denna tillväxt. De vanligaste cancerformerna är lungcancer, bröstcancer, tjocktarmscancer, prostatacancer, och magcancer. Den totala försäljningen av cancerläkemedel uppgick till USD 133 miljarder år 2017. Prognosen är att framsteg inom cancerforskning tillsammans med teknologisk utveckling och ökad patientefterfrågan kommer generera en tillväxt på 10–13% per år under de nästföljande fem åren. Detta skulle betyda en världsmarknad på USD 200 miljarder år 2022.

### Immunoterapi aktiverar kroppens immunförsvär

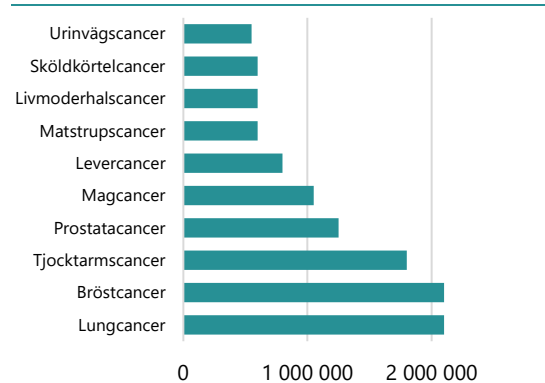
Traditionella cancerbehandlingar är strålbehandling, kirurgi, cellgiftsbehandling, samt hormonbehandling. Kirurgi och strålning används huvudsakligen för behandling av enskilda solida tumörer. Cellgifter verkar genom att attackera alla snabbväxande celler, även normala snabbt delbara celler, vilket ger svåra bieffekter. Immunoterapi bygger på att man bekämpar cancerceller genom att använda immunförsvaret som är effektivt på att angripa främmande inkräktare som virus och bakterier. Problemet är att tumörer består av kroppens egna celler, vilket försvårar arbetet för immunförsvaret att identifiera dessa som fientliga. Forskning har därför fokuserat på att hitta metoder att manipulera immunförsvaret så det identifierar och attackerar cancerceller. Immunförsvaret har bromsmekanismer som gör att det inte attackerar kroppens egna celler. Genom att stimulera immunförsvarets kontrollpunkter kan man idag häva bromsmekanismerna genom att introducera antikroppar mot bromsmolekylerna. Detta benämns check-point-terapi och det var inom detta område James Allison och Tasuko Honjo fick Nobelpriset i medicin 2018. De båda upptäckte parallellt att vissa proteiner fungerar som en broms i immunförsvaret och att man genom att släppa på bromsen kan aktivera immunförsvaret och få det att angripa tumörceller.

### Kombinationsbehandling en hörnsten

Cellterapi är en annan forskningsgren inom immunonkologi som innebär att patienter behandlas med levande celler. Det finns olika metoder av cellterapi, från transplantation av mogna eller delvis mogna celler, till bearbetning och styrning av stamceller, och flera möjliga källor att hämta cellerna från. Ytterligare en forskningsgren är cancervacciner som ökar immunförsvarets respons på cancerceller.

## Global cancerincidens

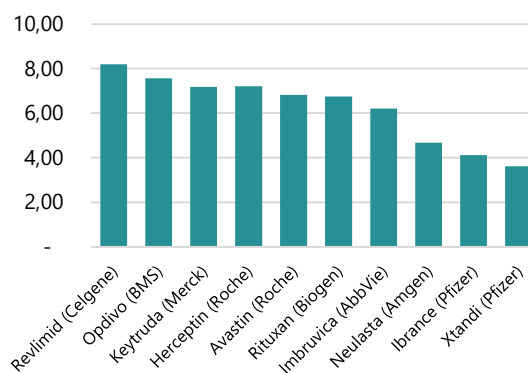
De 10 vanligaste cancerformerna



Källa: WHO

## De mest sålda cancerläkemedlen

Uttryckt i miljarder USD (2018)



Källa: Statista

De är även avsedda att krympa tumörer genom att hejda cancercellstillväxten. Detta är avsett att hindra cancer från att komma tillbaka och eliminera cancerceller som inte dödats av tidigare behandling. En fjärde forskningsgren inom immunonkologi är antikroppsterapi. Den fokuserar på antikroppar som har till uppgift att upptäcka skadade celler, virus eller bakterier så immunförsvaret kan angripa dem. Kombinationsterapi attackerar flera aspekter av tumören och hindrar tumören från att utveckla resistens mot en typ av behandling. Kombinationerna kan inkludera cellgiftsbehandling eller strålbehandling och nyare behandlingar som immunterapi.

## Många nya cancerläkemedel under utveckling

Trots den stora mängden nya projekt inom cancerläkemedel är detta det mest utmanande området inom läkemedelsforskning med en hög risk för misslyckande och ofta utdragna studier. I dagsläget utvecklas nästan 450 immunterapier med 60 olika funktionsmekanismer enligt rapporten *Global Oncology Trends 2019* från IQVIA Institute for Human Data Science. Även 98 läkemedelskandidater inom nästa generations bioterapi, dvs cell- gen- och nukleotidterapi, utvecklas och här rör det sig om 18 olika tekniker. Som grupp riktar de immunterapier och bioterapier som nu är under utveckling in sig på så gott som alla cancertyper genom sammanlagt över 80 olika funktionsmekanismer. Risknivån i de kliniska studierna är som sagt hög och under det senaste decenniet har ca 8% av läkemedelskandidaterna nått hela vägen till lansering.

## Hög risk för misslyckande och ofta utdragna studier

Sannolikheten att framgångsrikt klara en fas 1-studie är i dagsläget 49% enligt rapporten *Global Trends in Oncology 2019* från IQVIA. Motsvarande sannolikheter för fas 2, fas 3, samt slutlig ansökan om marknadsgodkännande är 36%, 52%, respektive 87%. Sannolikheten för att en läkemedelskandidat klarar sig genom alla dessa steg fram till lansering kan ur detta räknas fram som  $p = 0,49 * 0,36 * 0,52 * 0,87 = 0,08$  eller 8%. Vidare har den totala tiden för genomförande av alla studier på en läkemedelskandidat inom onkologi krympt till drygt 3 år mot ca 4 år för 10 år sedan. Det är dock betydligt längre än snittet för övriga sjukdomar där genomsnittlig tid för samtliga studier är 2 år enligt Clarivate Analytics. Biomarkörer som kan prognosticera vilka patienter som sannolikt kommer att svara på terapi används nu i 39% av kliniska prövningar vilket är en ökning från 25% för 10 år sedan.

## Nya läkemedel driver marknadstillväxten

Den senaste tidens ökning av behandlingsalternativ och det ökande antalet cancerformer som behandlas med läkemedel under längre tid, driver utgiftsnivåer och tillväxt i de flesta delar av världen. Detta väntas fortsätta åtminstone under de kommande fem åren. I USA har utgifterna för cancerläkemedel fördubblats sedan 2013 och översteg

**I dagsläget utvecklas ca 450 immunterapier med 60 olika funktionsmekanismer**

**Kliniska studier inom onkologi tar längre tid och har högre risk**

USD 56 miljarder 2018, med över USD 9 miljarder dollar i tillväxt som kom från immunterapier. Under 2018 användes immunterapier på över 200 000 patienter i USA, mer än en fördubbling mot situationen två år tidigare. Även behandling med CDK 4/6-hämmare mot hormonnegativ bröstcancer har ökat dramatiskt både i Europa och USA. Med mer komplexa terapier som inte finns tillgängliga på onkologiska centra i många länder, kan patienter och deras familjer dessutom drabbas av logistiska och ekonomiska bördor för att tillfälligt flytta dit där behandlingen finns. Immunterapier börjar snabbt bli den huvudsakliga förstahandsbehandlingen i USA för patienter med metastaserande icke-småcellig lungcancer, metastaserande melanom och metastaserande njurcellscancer. Det är anmärkningsvärt att övergången till förstahandsbehandling skett mycket snabbt, under en period på bara 2–3 år. Detta har till stor del drivits av de betydligt bättre resultaten för dessa patienter än äldre alternativ

### **Marknaden för immunterapier växer kraftigt**

Den genomsnittliga årliga kostnaden för nya läkemedel fortsätter att stiga, även om mediankostnaden sjönk USD 13 000 år 2018 till USD 149 000, och kostnaden per produkt varierade mellan USD 90 000 och över USD 300 000. Utgifterna för cancerläkemedel är starkt koncentrerade, och de 38 bästsäljande läkemedlen står för 80% av den totala försäljningen. Mer än hälften av cancerläkemedlen genererar vardera över USD 144 miljoner i årlig försäljning. Världsmarknaden för immunterapier väntas växa från USD 17 miljarder 2015 till USD 76 miljarder 2022. En ökad marknadsacceptans för avancerade cancerbehandlingar i kombination med ett större antal diagnosticerade cancerfall ligger bakom denna tillväxt.

**Under 2018 användes immunterapier på över 200 000 patienter i USA**

**Marknaden för immunterapier väntas växa från USD 17 miljarder 2015 till USD 76 miljarder 2022**

# RV001 mot prostatacancer

## Metastaserande cancer

Metastaser eller dottertumörer är en allvarlig del av cancer. Det är metastaser och annan spridning av sjukdomen som kan göra den livshotande. Det är i väldigt få cancerformer som den primära tumören är dödlig. Denna kan oftast behandlas kirurgiskt eller med strålning. Det är när cancer sprider sig i form av metastaser som kan sätta sig på många ställen i kroppen som cancer blir verkligen farlig. De allra flesta cancerformer kan ge metastaser och vissa cancerformer sätter oftast metastaser i ett bestämt annat organ. Lymfkörtlar, lungor, skelett, lever och hjärna är platser i kroppen som är mer utsatta än andra. Omkring en tredjedel av patienterna har metastaser som upptäcks i samband med att primärtumören diagnostiseras. Framsteg inom de olika behandlingsformerna har lett till att man idag är klart mer aktiv att behandla metastaser än för bara något årtionde sen.

## Utveckling av ett cancervaccin mot metastaser

RhoVacs primära fokus är att utveckla ett cancervaccin som förhindrar eller begränsar metastasering, eller spridning i olika cancerformer. Det har upptäckts att ett protein som kallas RhoC finns överuttryckt hos de cancerceller som kan migrera och alltså har förmågan att bilda metastaser. Immunterapi riktad mot RhoC innebär att immunförsvaret lär sig känna igen och eliminera metastaserande cancerceller. RhoC är en lämplig cancerantigen då den uttrycks i praktiskt taget alla metastaserande cancerformer. Immunoterapi innebär att kroppens eget immunförsvaret används i bekämpningen av cancer. I immunförsvaret finns T-celler som kan aktiveras för att finna och eliminera cancerceller.

## RhoVac får stöd från oberoende forskargrupp

RhoVac får stöd för sin inriktning på proteinet RhoC av en annan oberoende forskargrupp. I slutet av 2019 publicerades en artikel i *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* som visade den mångfacetterade rollen i utvecklingen av terapiresistens hos metastaserande cancer<sup>1</sup>. Artikeln efterfrågar starkt läkemedel som riktar in sig på just proteinet RhoC då det är överuttryckt i metastaserande cancerceller. Följande illustration är tagen från denna artikel och visar de olika roller proteinet RhoC har i olika aspekter av en cancers progression. RhoC bidrar bland annat till cancers ursprung, spridning, formandet av nya blodkärl i en tumör, samt metastasering.

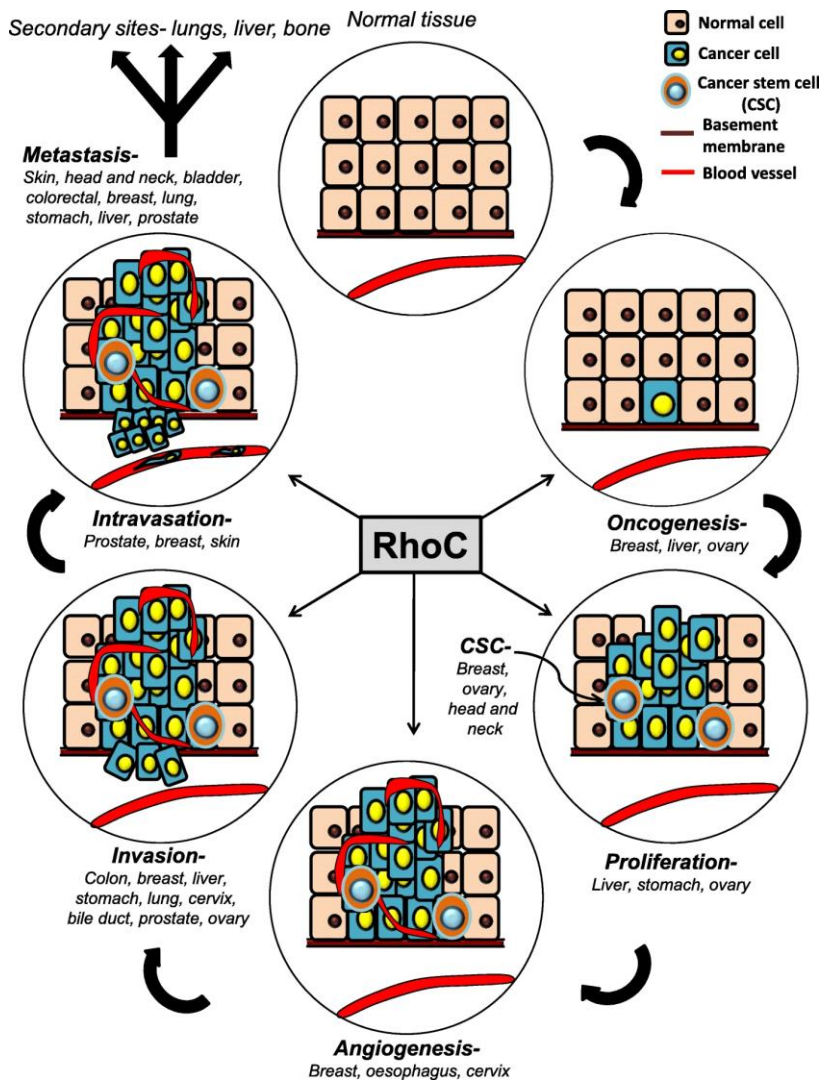
**Metastaser och annan spridning kan göra en cancer livshotande**

**Proteinet RhoC finns överuttryckt hos de cancerceller som kan bilda metastaser**

**Oberoende forskargrupp efterfrågar läkemedel som riktar in sig på RhoC**

<sup>1</sup> Thomas et al. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38:328).  
Artikeln i sin helhet är tillgänglig på följande länk: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1327-4>





Källa: Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, "RhoC: a fascinating journey from a cytoskeletal organizer to a Cancer stem cell therapeutic target", Thomas et al.

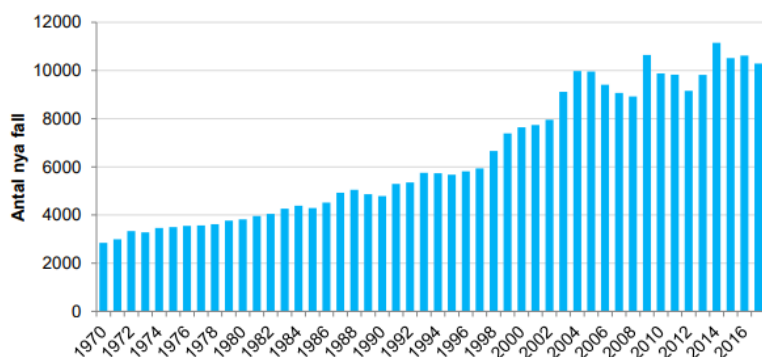


## Prostatacancer en vanlig cancerform

I Sverige är prostatacancer med över 10 000 nya fall varje år den vanligaste cancerformen. Kring millennieskiftet var det även den cancerform som ökade snabbast i landet, med en dubbling av antalet nya fall mellan 1990 och 2004. Orsaken till denna ökning var främst ökad diagnostik med PSA-testning, men även det ökade antalet äldre män i befolkningen. Att ökad diagnostik kan leda till en så kraftig incidensökning beror på att kliniskt icke-signifikant eller latent prostatacancer är mycket vanlig. Sett till hela världen så är prostatacancer den fjärde vanligaste cancerformen och i USA är det den tredje vanligaste. Ungefär 1 av 9 män i USA kommer någon gång under livet att diagnostiseras med prostatacancer. De behandlingsmöjligheter som finns är hormonterapi, cellgiftsbehandling, immunterapi, strålbehandling och kirurgi. En åldrande befolkning och nya behandlingsmetoder väntas leda till en fortsatt tillväxt i marknaden för läkemedel mot prostatacancer. Från 2017 till 2030 väntas denna marknad växa från USD 6,8 miljarder till USD 18,7 miljarder enligt analysfirman Market Insight, vilket motsvarar en årlig tillväxt på 8%. De största marknaderna i termer av försäljning är i USA, Tyskland och Japan.

**Med över 10 000 nya fall varje år är prostatacancer den vanligaste cancerformen i Sverige**

## Nya fall av prostatacancer per år i Sverige 1970–2017



Källa: Socialstyrelsen

## PSA-screening kan upptäcka prostatacancer

Det nuvarande standardtestet för att screena för prostatacancer är blodtest som mäter prostataspecifikt antigen (PSA), ett protein som gjorts av prostata. Förhöjda proteinnivåer kan vara ett tecken på att patienten kan ha en förstorad prostata eller prostatacancer. Det finns dock begränsningar för PSA-screening, inklusive ett högt antal falska positiva mätvärden som kan leda till onödiga ingrepp. Evidensen är nu mycket god för att män med måttligt höga PSA-värden bör utredas

med magnetkamera, vilket minskar överdiagnostiken av kliniskt betydelselös cancer, samtidigt som sensitiviteten ökar för potentiellt allvarlig cancer. I den fas 2b-studie som RhoVac nu driver har bolaget arbetat målmedvetet med studiedesignen, dels för att öka sannolikheten för att uppnå framgångsrika resultat och dels för att erhålla nödvändiga myndighetsgodkännanden för den internationella studien. Studien inkluderar patienter som avslutat en primär behandling med kirurgi eller strålning och som uppvisar stigande PSA-värden. Studiens primära mål är att utvärdera om behandling med RV001 kan förhindra eller begränsa cancers progression.

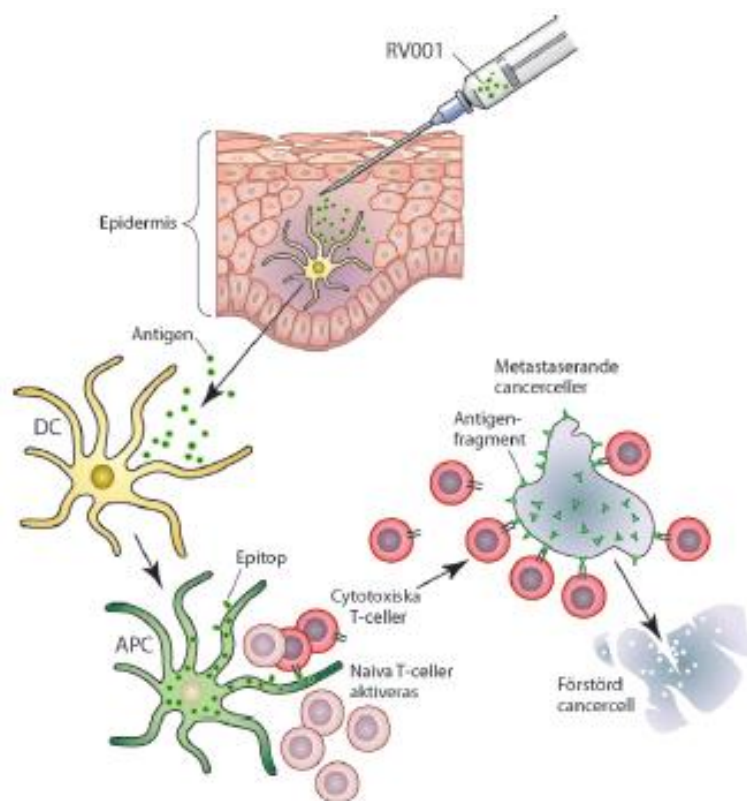
### **RV001 ska hindra eller begränsa metastasering**

Från en modertumör kan cancerceller lossna och följa med blodet eller lymfvätskan vidare ut i kroppen för att sedan fastna på ett annat ställe. Om miljön där cellen fastnar gör att den överlever och börjar dela på sig ohämmat bildas en metastas, en dottertumör. Metastaserande cancerceller överuttrycker ett protein som heter RhoC. Det är detta protein som ger de metastaserande cancercellerna förmågan att migrera och infiltrera annan vävnad. RV001 är ett immunologiskt läkemedel som presenteras för immunsystemet som en antigen. Detta stimulerar T-celler att förstöra celler som bär på RhoC-proteinet, det vill säga celler som bildat eller riskerar bilda metastaser, vilket illustreras av följande bild. Här visas hur antigenen RV001 först injiceras under patientens hud. Vita blodkroppar som stöter på RV001 interagerar med T-celler och omvandlar dessa att söka upp och förstöra celler med överuttryck av proteinet RhoC. På detta vis vill man skapa ett immunsvaret i kroppen mot metastaserande cancerceller. Behandling av metastaserande cancer är ett signifikant medicinskt behov då de flesta patienter som når detta tillstånd har en dålig prognos. Bolaget bedömer av denna anledning att man har goda utsikter att få fast track-status hos amerikanska FDA.

**Fas 2b-studien med RV001 inkluderar patienter som avslutat en primär behandling med kirurgi eller strålning**

**RV001 är avsett att stimulera immunsystemet till att angripa tumörceller med ett överuttryck av proteinet RhoC**

## Illustration av RV001:s funktionsmekanism



Källa: RhoVac

RV001-behandlingen riktas inte mot solida tumörer utan enbart mot metastaserande cancerceller och behandlingen sätts in innan solida dottertumörer hunnit bildas. Idag är behandlingen av själva primärtumören i form av kirurgi eller strålning oftast effektiv, men det saknas en preventiv behandling mot återfall, en behandling som motverkar att enstaka cancerceller som redan hade hunnit förflytta sig ut från primärtumören innan behandlingen mot denna kunde sättas in.

### Potentiell mångmiljardmarknad

Världsmarknaden för immunterapier väntas växa från USD 17 miljarder 2015 till USD 76 miljarder 2022. En ökad marknadsacceptans för avancerade cancerbehandlingar i kombination med ett större antal diagnostiserade cancerfall ligger bakom denna tillväxt. Dessutom har immunterapi visat lovande resultat och mindre biverkningar i jämförelse med t ex traditionella cellgifter. Vi är nu mitt i ett skifte från cellgiftsbehandling som standardbehandling till immunterapier.

## Kliniska studier på RV001 mot prostatacancer

Resultat från en avslutad fas 1/2-studie med RV001 visade ett immunsvär på 86%. Ett år senare var det också 86% vilket visar att patienternas immunsvär är ihålligt. Studien visade även på en markant förlängning hos de behandlade patienterna innan deras PSA-värde ökade jämfört med kontrollgruppen, hos de patienter som överhuvudtaget hade ett mätbart PSA. Den pågående fas 2b-studien med RV001 är en internationell, multicenterstudie som drivs i Danmark, Finland, Sverige, Belgien, Tyskland, Storbritannien och USA. Den startades under hösten 2019 och kommer inkludera minst 175 patienter med prostatacancer. Den behandlande delen av studien som beräknas slutföras i början av 2022 är utformad för att med statistisk signifikans visa på effekten hos RV001 i att förhindra sjukdomsutveckling i prostatacancer efter kirurgi eller strålning mot primärtumören. Studien väntas vara färdigrekryterad under Q2 2021. Den primära endpointen för fas 2b-studien är tid till dubblering av PSA och resultatet från denna studie väntas under början av 2022. Om RhoVac lyckas visa proof-of-concept i studien med RV001 är det mest sannolika scenariot en avyttring av bolaget eller en licensaffär med motsvarande resultat. RhoVac kommer inte att söka nya pengar efter fas 2b-studien, utan inrikta sig på att betala tillbaka pengar till sina aktieägare eller att möjliggöra för dessa att sälja sina aktier med vinst till en köpare av bolaget. Med en kassa på SEK 129 miljoner vid början av 2020 har bolaget enligt styrelsens bedömning tillräcklig finansiering för att finansiera bolagets fas 2b-studie samt täcka de administrativa kostnaderna i bolaget för 2021 och större delen av 2022.

## Kliniska prövningar av RV001

Nyckeltal för ett urval jämförbara bolag

Läkemedelskandidat	NCT	Status	Indikation	Klinisk fas	Antal patienter	Start	Delresultat	Uppföljningsresultat
RV001V Vaccine (Placebo)	NCT04114825	Rekryterar	Prostatacancer	2	180	nov 2019	2021	2022
RV001V Vaccine	NCT03199872	Avslutad	Prostatacancer	1 / 2	22	mars 2017	aug 2018	mars 2019

Källa: ClinicalTrials.gov

## Genomförd och planerad utveckling

Milstolpe	Timing
RhoVac meddelar positiva delresultat på 3- och 6-månadersuppföljningen i fas 1/2-studien	Q1 2019
RhoVac deltar vid BIO Europe Spring I Wien, Österrike	Q1 2019
RhoVac stärker ledningen genom att tillsätta Anders Månsson som CBO och vice vd	Q1 2019
FDA bekräftar RhoVacs ansökan till ett pre-IND möte	Q1 2019
RhoVac meddelar att alla patienter avslutat uppföljningsfasen av fas 1/2-studien	Q2 2019
RhoVac meddelar att bolaget lämnat in ansökan för start av fas 2b-studien med RV001	Q2 2019
RhoVac erhåller positivt skriftligt svar från FDA på pre-IND mötet	Q2 2019
RhoVac genomför en företrädesemission om ca 181 MSEK före emissionskostnader	Q2 2019
RhoVac publicerar resultat inför American Association of Clinical Oncology	Q2 2019
RhoVac erhåller godkännande för start av fas 2b-studien i Danmark	Q2 2019
RhoVac meddelar positiva resultat på 12-månadersuppföljningen av fas 1/2-studien	Q3 2019
RhoVac beviljas anslag med EUR 2,5 miljoner från forskningsprogrammet Horizon 2020	Q3 2019
Anders Månsson utnämns till ny vd för RhoVac	Q3 2019
RhoVac erhåller godkännande i Finland för start av fas 2b-studie	Q4 2019
Första patienten screenas i fas 2b-studien i prostatacancer	Q4 2019
RhoVac erhåller godkännande i Belgien och Tyskland för start av fas 2b-studie	Q1 2020
FDA ger godkännande för start av kliniska prövningar i USA	Q1 2020
Första patienten behandlas i Finland	Q1 2020
RhoVac meddelar att Covid-19 leder till förseningar, men att befintlig finansiering räcker	Q2 2020
Första svenska patienten i behandling i fas 2b-studien	Q3 2020
Slutförande av patientrekrytering till fas 2b-studien med RV001	Q2 2021
Presentation av resultat från fas 2b-studien med RV001	Q1 2022

Källa: RhoVac

## Prognoser och värdering

### RV001 har blockbusterpotential

RhoVac är fullt finansierat för att driva den pågående fas 2b-studien med RV001 som totalt kommer omfatta 175 patienter i USA och Europa. En produkt, som oavsett cancertyp, lyckas förhindra eller skjuta upp återfall i cancer eller metastaser efter initialt framgångsrik behandling av primärtumören har en given blockbusterpotential. Med detta menas potential att nå USD 1 miljard eller mer i årlig försäljning.

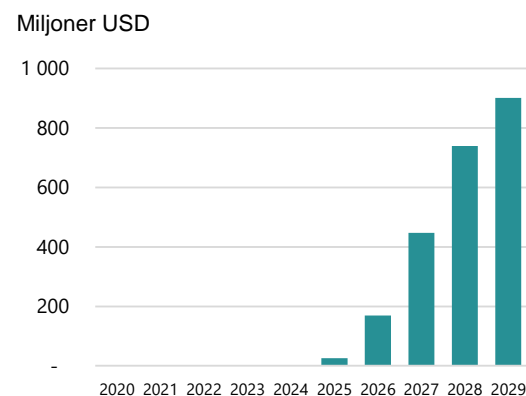
### Vår värdering bygger enbart på prostatacancer

Analysfirman DelveInsight har i rapporten *Prostate cancer: Market Insights, Epidemiology, and Market Forecast – 2030* från maj 2020 gjort en försäljningsprognos för RV001 vid lyckad lansering. Analysfirmans prognos i denna rapport är en årlig försäljning på USD 955 miljoner år 2030 för RV001. Det bör noteras att RV001 bedöms kunna ha större försäljningspotential i andra indikationer än den initiala som är prostatacancer. Analysfirmans prognos är dock enbart för indikationen prostatacancer. I vår värderingsansats bygger vi ett basscenario på att RV001 når denna omsättningsnivå vid framgångsrik lansering. Vi antar i värderingsmodellen dessutom att RhoVac erhåller 15% royalty på försäljningen. Kalkylräntan 8,8% baseras på en riskfri ränta på 0%, ett betavärde på 1,3 och en riskpremie på 6,8%. Riskpremien är hämtad från PWC:s publikation Riskpremiestudien 2019 och betavärdet är ett genomsnitt för biotech enligt Damodaran Online.

Följande illustration är hämtad från IQVIAS rapport Global Oncology Trends 2019<sup>2</sup>. Den visar historiska sannolikheter för framgång i olika faser av kliniska prövningar inom onkologi sedan år 2010. Då RV001 befinner sig i fas 2b kan vi använda denna statistik för att modellera preparatets chans att nå hela vägen till lansering. I vår värderingsansats väljer vi att använda 2018 års sannolikheter för framgång i fas 2, fas 3, samt lansering. Vi får då  $p = 0,36 * 0,52 * 0,87 = 0,16$  eller 16% chans att RV001 klarar sig genom alla steg fram till lansering.

### Extern prognos för RV001

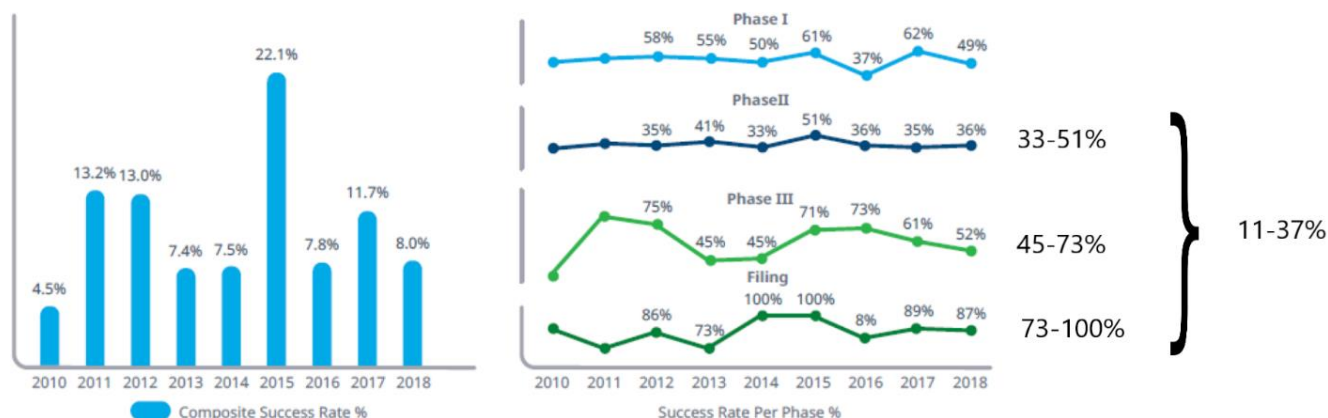
Försäljningsprognos 2025–2029



Källa: Market Insight, Prostate cancer, May 2020

<sup>2</sup> <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019>

Exhibit 15: Oncology Trial Phase Transition Success Rate by Phase, 2010–2018



Source: IQVIA ARK R&D Intelligence; IQVIA Institute, Apr 2019

Sannolikheten för ett positivt utfall i en fas 2-studie i onkologi var enligt IQVIA 36% under 2018. Ett positivt utfall i den pågående fas 2b-studien skulle med all sannolikhet leda till ett licensavtal för RhoVac med ett större internationellt bolag, vilket utöver en betydande upfront-betalning även ger potential för breddade indikationer. En artikel i Nature<sup>3</sup> listar de licensaffärer som skedde inom onkologi under 2018 med ett bedömt värde på över USD 1 miljard. Om man ser till de upfront-betalningar som går att utläsa ur denna statistik så var medianvärdet USD 97 miljoner. Detta värde använder vi i vårt basscenario för RhoVac på nästa sida.

## Licensaffärer inom onkologi värda >USD 1 miljard 2018

Licensgivare	Licenstagare	Datum	Klinisk fas	Finansiellt	Upfront
Juno Therapeutics	Celgene	jan-18	fas 2	9000 MUSD	n/a
Tesaro	GlaxoSmithKline	dec-18	lanserad	5100 MUSD	n/a
ARMO BioSciences	Eli Lilly	maj-18	fas 3	1600 MUSD	n/a
BeneVir Biopharm	Janssen	feb-18	preklinik	1040 MUSD	140 MUSD
Tusk Therapeutics	Roche	sep-18	preklinik	781 MUSD	83 MUSD
Cascadian Therapeutics	Seattle Genetics	jan-18	fas 2	614 MUSD	n/a
AurKa Pharma	Eli Lilly	maj-18	fas 2	575 MUSD	110 MUSD
Denali Therapeutics	F-star Gamma	maj-18	preklinik	465 MUSD	18 MUSD
Viralytics	Merck & Co.	feb-18	fas 2	394 MUSD	n/a
ViraTherapeutics	Boehringer Ingelheim	sep-18	preklinik	210 MUSD	n/a
<b>Median</b>					<b>97 MUSD</b>

Källa: Nature, april 2019

<sup>3</sup> <https://www.nature.com/articles/d43747-020-00645-9>



## Värdering av RhoVac, tre scenarion

<b>Värdering av potentiella royalties från RV001</b>	<b>Bear</b>	<b>Bas</b>	<b>Bull</b>
Lansering av RV001, år	2026	2026	2026
Prognosticerad försäljning 2031, MUSD	478	955	1 433
Prognosticerad försäljning 2031, MSEK	4 140	8 280	12 420
Antagen royaltysats	15%	15%	15%
Royalties år 2031, MSEK	621	1 242	1 863
Resultatbidrag efter skatt, MSEK	493	986	1 479
Resultatbidrag efter skatt, per aktie	26,0 kr	51,9 kr	77,9 kr
Antagen värderingsmultipl 2031	10	10	10
Motiverat värde per aktie 2031 (19m)	260 kr	519 kr	779 kr
Diskonterat till år 2020 med kalkylränta 8,8%	103 kr	205 kr	308 kr
Sannolikhet för lansering	16%	16%	16%
Riskjusterat nuvärde av royalties per aktie (19,4m)	16,4 kr	32,8 kr	49,3 kr
<b>Värdering av potentiell upfront payment</b>	<b>Bear</b>	<b>Bas</b>	<b>Bull</b>
Antagen upfront payment 2023, MUSD	49	97	146
Antagen upfront payment 2023, MSEK	420	841	1261
Dito per aktie efter 20,6% schablonskatt	17,6 kr	35,1 kr	52,7 kr
Diskonterat till år 2020 med kalkylränta 8,8%	13,6 kr	27,3 kr	40,9 kr
Sannolikhet positivt utfall fas 2b	36%	36%	36%
Riskjusterat nuvärde av möjlig upfront per aktie (19,4m)	4,9 kr	9,8 kr	14,7 kr
<b>Värdering av RhoVac</b>	<b>Bear</b>	<b>Bas</b>	<b>Bull</b>
Riskjusterat nuvärde av royalties per aktie (19,4m)	16,4 kr	32,8 kr	49,3 kr
Riskjusterat nuvärde av möjlig upfront per aktie (19,4m)	4,9 kr	9,8 kr	14,7 kr
Totalt	21,3 kr	42,7 kr	64,0 kr

Källa: Analysguiden

## Tre anledningar att investera i RhoVac

### RV001 har blockbusterpotential

RhoVacs RV001 är ett cancervaccin avsett att förhindra eller begränsa en cancer sprider sig via dottertumörer. Bolaget avser att utlicensiera eller sälja hela eller delar av verksamheten tidigast efter att den pågående fas 2b-studien är genomförd. Analysfirman DelveInsight har i en rapport bedömt att RV001 kan nå en årlig försäljning på USD 955 miljoner enbart inom indikationen prostatacancer. Bolagets bedömning är att RV001 kan ha större försäljningspotential inom andra indikationer än den initiala.

### Goda utsikter få fast track-status av FDA

I dagsläget har patienter med återfall i prostatacancer ytterst få alternativ. Detta gör att utsikterna att kunna få fast track-status av FDA för RV001 är goda. Vidare väntas en publikation inom kort publiceras i the *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* som diskuterar PSA-resultaten i RhoVacs fas 1/2-studie. Dessa resultat indikerar att ett fördröjt sjukdomsförlopp kan vara möjligt, vilket RhoVacs pågående fas 2b-studie syftar till att dokumentera.

### Ännu större potential för RV001 i andra indikationer

RhoVac har en kassa som full ut finansierar den pågående fas2b-studien. Vid framgångsrikt resultat är avsikten att träffa avtal med en resursstark partner som även kan driva kliniska prövningar inom andra indikationer. Bolaget bedömer att försäljningspotentialen för RV001 är ännu större här än inom den initiala indikationen prostatacancer. Vi inleder bevakning av RhoVac med en riktkurs på 43 kr som bygger på en riskjusterad nuvärdesberäkning. Denna riktkurs bygger enbart på indikationen prostatacancer. Det är väldigt sannolikt att produkten fungerar som metastasprevention brett i cancer om den fungerar i en typ av cancer, eftersom målproteinet RhoC inte är specifikt för någon enskild typ av cancer. Detta gör att ytterligare uppsida kan finnas i värderingen.

## Bolagsbeskrivning

RhoVac är verksamt inom immunonkologi, vilket innebär att man utvecklar läkemedel mot cancer som fungerar genom att stimulera kroppens eget immunförsvar att angripa och förstöra cancerceller. Bolagets huvudfokus ligger på utvecklingen av en cancerterapi som förhindrar eller begränsar metastasering, dvs att canceren sprider sig via dottertumörer. Bolaget avser att utlicensiera eller sälja hela eller delar av verksamheten tidigast efter genomförd klinisk fas 2b-studie.

RhoVac bildades i Danmark 2007 och 2015 bildades det svenska RhoVac med huvudkontor i Lund. Under 2016 listades bolaget på Spotlight Stock Market och under 2018 slutfördes den första fas I/II studien i prostatacancer som visade att RV001 har god säkerhet och är väl tolererat, samt ger det förväntade immunsvaret som ska utöva effekt på cancercellerna. Detta starka immunsvaret har också visat sig hålla över tiden.

Hösten 2019 startade RhoVac en större klinisk fas 2b-studie som kommer att inkludera minst 175 patienter med prostatacancer. Den behandlande delen av studien beräknas slutföras 2021 och är designad för att med statistisk signifikans visa på effekten av RV001 i att förhindra sjukdomsutveckling i prostatacancer efter kirurgi eller strålning mot primärtumören.

### Största aktieägarna, %

Rutger Arnhult	20,4%
Nordic Cross Asset Management	7,9%
RQ Solutions ApS	7,6%
Ventac Holding (Cyprus) Ltd	6,3%
Avanza Pension	4,8%

Källa: Bolaget.

## Resultaträkning (Mkr)

	2016	2017	2018	2019	2020p	2021p
Nettoomsättning	0	0	0	6	6	0
Rörelsekostnader	-13	-13	-20	-42	-50	-50
<b>Resultat före avskrivningar (ebitda)</b>	-13	-13	-20	-36	-44	-50
Avskrivningar	0	0	0	0	0	0
<b>Ebita</b>	-13	-13	-20	-36	-44	-50
Avskr. på förvärvsrel. Immater. tillgångar	0	0	0	0	0	0
<b>Rörelseresultat (ebit)</b>	-13	-13	-20	-36	-44	-50
Extraordinära poster	0	0	0	0	0	0
<b>Ebit exkl. extraordinära poster</b>	-13	-13	-20	-36	-44	-50
Finansnetto	0	0	0	-2	0	0
<b>Resultat före skatt</b>	-13	-13	-20	-38	-44	-50
Skatter	2	2	3	4	4	0
Minoritetsintressen	0	0	0	0	0	0
<b>Nettoresultat</b>	-11	-11	-17	-34	-40	-50

## Balansräkning (Mkr)

	2016	2017	2018	2019	2020p	2021p
<b>TILLGÅNGAR</b>						
Byggnader & mark	n/a	0	0	0	0	0
Övriga materiella anläggningstillgångar	n/a	0	0	0	0	0
Goodwill	n/a	0	0	0	0	0
Övriga immater. anläggningstillgångar	n/a	2	3	3	3	3
Övriga anläggningstillgångar	n/a	0	0	0	0	0
<b>Summa anläggningstillgångar</b>	n/a	2	3	3	3	3
Varulager	n/a	0	0	0	0	0
Kundfordringar	n/a	0	0	0	0	0
Övriga omsättningstillgångar	n/a	4	4	20	24	24
Likvida medel	n/a	9	16	130	86	36
<b>Summa omsättningstillgångar</b>	n/a	14	20	150	110	60
<b>SUMMA TILLGÅNGAR</b>	n/a	16	23	153	113	63

## Eget kapital & skulder

	2016	2017	2018	2019	2020p	2021p
Eget kapital	n/a	13	18	140	100	50
Minoritetsintressen	n/a	0	0	0	0	0
<b>Summa eget kapital</b>	n/a	13	18	140	100	50
Långfristiga räntebärande skulder	n/a	0	0	0	0	0
Övriga långfristiga skulder	n/a	1	1	1	1	1
<b>Summa långfristiga skulder</b>	n/a	1	1	1	1	1
Kortfristiga räntebärande skulder	n/a	0	0	0	0	0
Leverantörsskulder	n/a	0	3	5	5	5
Övriga kortfristiga skulder	n/a	2	1	7	7	7
<b>Summa kortfristiga skulder</b>	n/a	2	4	13	13	13
<b>SUMMA EGET KAPITAL &amp; SKULDER</b>	n/a	16	23	153	113	63

## Kassaflöden (Mkr)

	2016	2017	2018	2019	2020p	2021p
Kassaflöde före rörelsekapitalförändring	n/a	-11	-18	-35	-44	-50
Rörelsekapitalförändring	n/a	-1	3	-7	0	0
Övriga poster	n/a	0	0	0	0	0
<b>Kassaflöde löpande verksamheten</b>	n/a	-12	-15	-42	-44	-50
Investeringar	n/a	-1	-1	0	0	0
<b>SUMMA FRITT KASSAFLÖDE</b>	n/a	-13	-15	-42	-44	-50
Kassaflöde från finansiering	n/a	1	22	155	0	0
Årets kassaflöde	n/a	-11	6	113	-44	-50
<b>Likvida medel</b>	n/a	9	16	130	86	36
<b>Nettoskuld (neg = nettokassa)</b>	n/a	-9	-16	-130	-86	-36

## Disclaimer

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

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

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

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

---

### Ansvarig analytiker:

Thomas Nilsson