

Initieringsanalys

ELICERA THERAPEUTICS AB

VD: Jamal El-Mosleh
SO: Agneta Edberg
www.elicera.com

Bloomberg: ELIC:SS
Reuters Eikon: ELIC.ST

Lista: Nasdaq First North

Aktie, senast: 5,3 kronor
Marknadsvärde: 105 MSEK

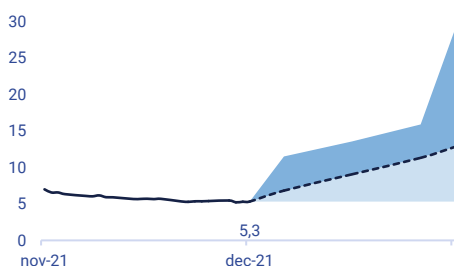
AKTIEKURSVUTVECKLING



	12M	YTD	3M	1M
Utveckling (%)	-	-	-25	-24

Källa: S&P Capital IQ

VÄRDERINGSINTERVALL



	BEAR	BAS	BULL
Pris per aktie (kr)	5,2	12,9	26,1
Upp-/nedsida (%)	-2	142	392

Källa: S&P Capital IQ och Carlsquare prognoser

CARLSQUARE EQUITY RESEARCH

Niklas Elmhammer
Senior Equity Analyst

Jonatan Andersson
Equity Analyst

Ulf Boberg
Senior Advisor

Oupptäckt cellterapibolag inom hett område

Carlsquare Equity Research inleder bevakning av Elicera Therapeutics och identifierar ett cancerforskningsföretag med god potential till uppvärdering. Bolaget utvecklar nya cellterapibehandlingar baserad på förstärkning av validerade tekniker. Stort fokus ligger på CAR-T-området där marknaden förväntas flerdubblas de närmaste åren. Vi beräknar ett riskjusterat motiverat värde på cirka 13 kronor och ser ett stort utrymme för ytterligare uppvärdering vid framsteg i kliniska studier och affärsutveckling.

Det första listade svenska CAR-T-bolaget ute ur startgroparna

Elicera utvecklar bland annat nya cancerbehandlingar inom CAR-T-cellerterapi, ett område som har genererat starka kliniska resultat i patienter med svårbehandlad cancer och vars marknad väntas växa kraftigt de närmaste åren. Bakom bolaget står ledande forskare på området och Eliceras kandidater är differentierade med en egen teknik för att förstärka immunsvaret mot cancer. Än så länge finns det begränsat med kliniska data för Eliceras portfölj, men framgångarna för liknande externa projekt bådår gott. Kassan räcker i två år och den finansiella uthålligheten kan förlängas om utestående tekningsoptioner utnyttjas under nästa år.

Gynnas av regulatoriskt och finansiellt stöd

Elicera avser att adressera sällsynta cancerformer som lymfom och hjärncancer vilket öppnar för potentiellt snabbare klinisk utveckling än för ett genomsnittligt läkemedelsprojekt. Projekten har även fått stora forskningsstöd. Målet är att licensiera ut projekt och teknologi till större partners och exempel på affärsutveckling i branschen visar att det kan ske redan i relativt tidig fas. Risken för bakslag i kliniska studier är samtidigt hög i läkemedelsutveckling, så även för Eliceras projektportfölj. Vi bedömer dock att utsikterna för bolagets immunaktiverande teknologi iTANK inte är fullt beroende av ett enskilt projekt, vilket mildrar den tekniska risken i viss mån.

Svag börstart inte kopplad till projektutveckling

Vi bedömer att den låga värderingen med ett rörelsevärde på drygt 50 MSEK sticker ut i jämförelse med liknande bolag. Det understryks av att Elicera redan har ett projekt i klinisk utveckling och väntas addera ytterligare ett under det närmaste året. Kursen har pressats av utförsäljningar relaterad till en pre-IPO-emission och ett som väntat ganska begränsat nyhetsflöde. Vi ser förutsättningar för fler kursdrivande nyheter under 2022. Vi beräknar ett riskjusterat motiverat värde på 13 SEK i ett basscenario. Vid framsteg i den kliniska utvecklingen bedömer vi att aktien kan dubblas ytterligare i ett bullscenario. I dagsläget handlas aktien strax över vårt bearscenario, där vi endast räknar med projektet mot hjärntumörer i vår värdering.

Finansiella nyckeltal (MSEK)

	2020	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P
Nettoomsättning	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	134,9
Tot. rörelseintäkter	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	134,9
Bruttoresultat	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	134,9
EBITDA	-2,8	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
EBIT	-2,9	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
EBT	-2,9	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
Vinst per aktie	0,3	-1,1	-1,3	-1,7	-1,5	4,0
Tillväxt, nettoms.	NA	NaN	NaN	NaN	NaN	-
EBITDA-marginal	Neg	Neg.	Neg	Neg	Neg	0,8
EBIT-marginal	Neg	Neg.	Neg	Neg	Neg	0,8
EV/Sales (nov.)	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0,4x
EV/EBITDA	NM	NM	NM	NM	NM	0,5x
EV/EBIT	NM	NM	NM	NM	NM	0,5x

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Innehållsförteckning

Investment Case.....	3
Investment Case.....	3
Prognoser och värdering	5
Risker och utmaningar.....	7
Bolagsbeskrivning	8
Introduktion till Elicera.....	8
Indikationer	11
Immunonkologi.....	13
CAR-T den hittills mest framgångsrika cellterapi	14
iTANK – Eliceras ryggrad	19
Onkolytiska virus kan komplettera annan immunterapi	20
Lovande data för projektportföljen.....	21
Marknad och konkurrens	22
CAR-T gör efterlängtade framsteg.....	22
Trots bakslag finns intresse för onkolytiska virus.....	24
Listade branschkollegor	24
Finansiell historik och Carlsquare prognoser.....	26
Prognoser för intäkter och lönsamhet	26
Värdering.....	30
Motiverat värde 13 kronor i ett basscenario	30
Nyckeltal och räkenskaper.....	32
Friskrivning.....	34

Investment Case

Carlsquare Equity Research inleder bevakning av Elicera Therapeutics och identifierar ett cancerforskningsföretag med stor potential till uppvärdering. Bolaget utvecklar nya cellterapibehandlingar baserad på förstärkning av validerade tekniker. Stort fokus ligger på CAR-T-området där marknaden förväntas flerdubblas de närmaste åren. Vi beräknar ett riskjusterat motiverat värde på cirka 13 kronor och ser ett stort utrymme för ytterligare uppvärdering vid framsteg i kliniska studier och affärsutveckling. Vår bedömning står i tydlig kontrast till hur aktien värderas idag på First North, vilket enligt vår bedömning prisar in ett försiktigt scenario för den kliniska utvecklingen.

Investment Case

En differentierad immunterapi

Eliceras plattform iTANK kan användas i flera typer av immunterapi och bolaget är därför inte fullt beroende av något enskilt internt projekt. Bolagets kraftfulla immunaktiverare NAP är förhållandevis-unik i klinisk utveckling i cancer och prekliniska resultat är lovande. Licensaffärer i sektorn understryker möjligheten att licensiera ut denna typ av teknologi oberoende av egna läkemedelsutvecklingsprojekt.

Externt validerade metoder

Såväl CAR-T som onkolytiska virus (OV) är validerade metoder för cancerbehandling, om än fortfarande i sin linda jämfört med andra cancerterapi. I synnerhet CAR-T är dock på stark frammarsch och i takt med användningen breddas till nya indikationer, bedömer vi att det finns förutsättningar för stark långsiktig tillväxt. Marknaden för CAR-T-cellsterapi, idag värd omkring 1,5 miljarder dollar, förväntas flerdubblas de närmaste åren. Solida tumörer förblir den stora utmaningen för CAR-T och huruvida en tillräckligt säker och effektiv behandling kan utvecklas även för dessa cancerformer kommer troligen att avgöra om CAR-T når de riktigt stora framgångarna kommersiellt.

iTANK en möjlig väg framåt i solida tumörer

Även om utvecklingen befinner sig i ett tidigt skede och studier i människa inte har påbörjats så hoppas Elicera att iTANK kan vara en lösning även för solida tumörer inom ramen för ELC-401-projektet.

Eliceras fokus vad avser solida tumörer ligger på glioblastom, det vill säga en viss typ av mycket aggressiv malign hjärntumör. Glioblastom framstår som ett möjligt terapiområde för CAR-T då prognosen är dålig och det saknas effektiva behandlingar. Vidare har specifika lämpliga målreceptorer identifierats, ett exempel är IL13R α 2 som ELC-401 är riktat mot. IL13R α 2 är överuttryckt hos 75 procent av alla glioblastompatienter.

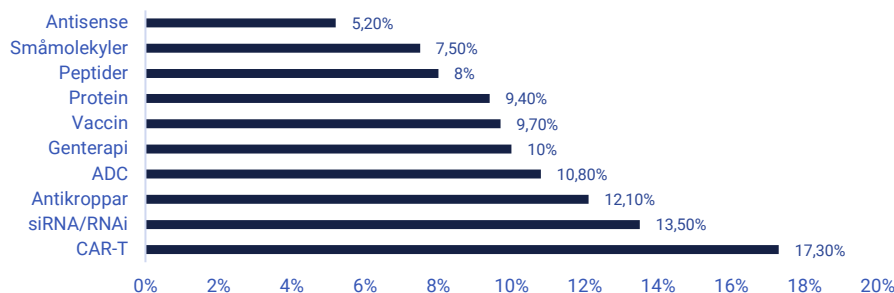
Elicera står på stark vetenskaplig grund

Grundarna bakom Elicera tillhör Institutionen för immunologi vid Uppsala universitet och är bland de främsta experterna i landet och även välciterade internationellt inom onkolytiska virus och cellterapi för cancerbehandling. De ger Elicera tillgång till ett stort nätverk inom akademien och cancer vården vilket underlättar både den prekliniska och den kliniska utvecklingen. Därtill kan Elicera indirekt skörda frukter av det omfattande forskningsstöd som beviljats till grundarnas forskning och kostnader för produktion av prekliniskt och kliniskt material kan reduceras väsentligt.

Jämförelsevis kort väg till marknad

De flesta nya CAR-T terapier under utveckling fokuserar på sällsynta sjukdomar och/eller svårbehandlade patientgrupper och är därmed aktuella för något av FDA:s olika program för prioriterad granskning eller accelererat godkännande. En praktisk följd av detta är att det ännu inte har krävts några kontrollerade studier för ett preliminärt godkännande. I vissa fall har det lett till betydligt korta utvecklingstider än normalt inom läkemedelsutveckling. För Kymriah, som var den första CAR-T-terapi som fick marknadsgodkännande, tog det ungefär tre år från IND-ansökan (fas I, första gången provas på människa) till marknadsgodkännande. En stor del av projekten drivs dock av eller i samarbete med akademien vilket kan sakta ned utvecklingen. Baserat på historiska data har CAR-T-celler omkring tre gånger så hög sannolikhet för godkännande som för onkologi i stort (Källa Bio/Pharma Intelligence) räknat i klinisk utveckling från fas I.

Sannolikhet till godkännande från Fas I, per modalitet



Källa: Bio/Informa Pharma/QLS

Bra utsikter för affärsutveckling

Immunterapi och adoptiv T-cellsterapi är områden som har präglas av hög aktivitet vad gäller såväl licensiering som företagsförvärv. Konkurrensen från externa projekt är visserligen stor men eftersom CAR-T är en kliniskt beprövad och validerad metod bedömer vi att efterfrågan på nya projekt är stor. Många licensaffärer träffas redan i tidig utvecklingsfas (se nedan).

Licensaffärer inom CAR-T-området

	Partner	Projekt	Indikation	Fas	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties	
	Collectis*	Pfizer	Allogen CAR-T	Onkologi	Preklinisk	200	20	Ospecificerade
	Collectis	Servier	UCART19	ALL	I	410	38	"Flat low double digit"
	Juno	Celgene	NHL	Preklinisk		1 000	Vinstdelning 70/30 Hög ensiffrig till tvåsiffrig	
	Kite	Amgen	CAR-plattform Autolog+allogen anti-mesothelin	Cancer	Preklinisk	585	60	
	Atata*	Bayer	Solida tumörer	I	335	30	Låga tvåsiffriga	
	Legend Bio-tech	Janssen	LCAR-B38M	Multipelt Myelom	CFDA BLA granskning		350	Vinstdelning 50/50
	Fate Therapeutics	Janssen	iPSC stamcellsplattform	Onkologi	Preklinisk	3 100	100	Tvåsiffriga
	Adaptimmune*	Astellas	-"	Onkologi	Preklinisk	356	25	medel ensiffriga till tvåsiffriga
Median					383	49		

Källa: Bolagsinformation. * Uppskattat medelvärde per projekt

Ytterligare validering för iTANK kan driva kursen

Under hösten har Elicera presenterat nya prekliniska rön för iTANK som förstärkare av cancerbehandlingar. Lovande resultat för CAR-T-celler som blivit förstärkta med immunaktiveraren NAP ger stöd åt hypotesen att iTANK kan aktivera en bred immunrespons mot cancer och potentiellt utgöra ett alternativ för patienter som inte svarar på dagens immunoterapi. Vi ser förutsättningar att iTANK uppmärksammas ytterligare och Elicera avser att publicera resultaten i en vetenskaplig artikel.

Tänkt utvecklingsplan för Elicera

	Indikation	Upptäckt	Prekliniskt PoC	Preklinisk tox	Fas I	Fas II	Fas III	BLA
ELC-100/AdVince	NET							2023
ELC-201	Solida tumörer		?					
ELC-301	Lymfom							2022
ELC-401	Glioblastom							2022

Källa: Elicera, Carlsquares bedömning

Prognoser och värdering

Högt värde per behandling underbygger nischad strategi

Eliceras teknologi har möjliga tillämpningsområden inom flera olika cancerformer. Extern forskning ger stöd åt Eliceras inriktning mot cancerindikationerna lymfom (blodcancer) och glioblastom. Även om konkurrensen inom blodcancer är stor, bedömer vi att immunförstärkaren iTANK kan bidra till att differentiera ELC-301 gentemot dagens ledande CAR-T-cellsterapier på området. Glioblastom är en sällsynt och mycket svårbehandlad cancer men en potentiell blockbustermöjlighet för ett läkemedel som är mer effektivt än dagens begränsade behandlingsalternativ (främst cellgifter). CAR-T-celler prissätts mycket högt, uppåt 400 000 USD per behandling även i Europa. Sammantaget ser vi en försäljningspotential på mellan 230 och 1 080 MUSD för vart och ett av projekten i Eliceras projektportfölj.

Givet att en eller flera av de planerade kliniska studierna blir framgångsrika ser vi utsikter till att de interna projekten kan utlicensieras på några års sikt. I vårt basscenario räknar vi med att det sker 2025.

Elicera finansierat för att expandera kliniskt program

Vi räknar med stigande kostnader de närmaste åren till följd av ökad klinisk aktivitet. Med befintlig kassa (53 MSEK vid utgången av 3 kv.) kan Elicera vidareutveckla projektportföljen en god bit på vägen och kapitalbehovet hålls tillbaka av relativt små studier och externa forskningsstöd. ELC-100 och ELC-301 ligger längst fram i utvecklingen.

- För ELC-100 ligger fokus på att slutföra doseskaleringen som har hunnit halvvägs. För att snabba upp rekryteringen avser Elicera öppna en ytterligare klinisk site i Tyskland. Målet är att slutföra studien andra halvåret 2022.
- ELC-301 befinner sig i preklinisk utveckling. Elicera inväntar bland annat leverans av virusvektorer där leveranstiderna är långa. Planen är att tillverkningen ska slutföras till sommaren och att en fas I/II-studie ska starta under H2 2022.
- Bolaget siktar även på att starta klinisk utveckling med CAR-T i solida tumörer 2023, i första hand i glioblastom.

Sammantaget förväntar vi oss värdedrivande projektuppdateringar framöver, med tyngdpunkt på nästa år.

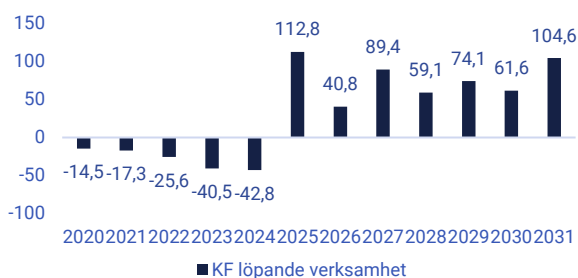
Forskningsstöd mildrar kapitalbehov

Fas I-studien för ELC-100 sponsras av Uppsala universitet som erhållit öronmärkt finansiering från stiftelsen Victory NET. Till fas 2a-delen förväntas omkring 12 patienter rekryteras. Vidare har forskargruppen bakom Eliceras projektportfölj erhållit omkring 10 MSEK i stöd för utveckling av ELC-401 i hjärntumörer och även omkring 10 MSEK för ELC-301-projektet.

Möjlig finansiering via teckningsoptioner

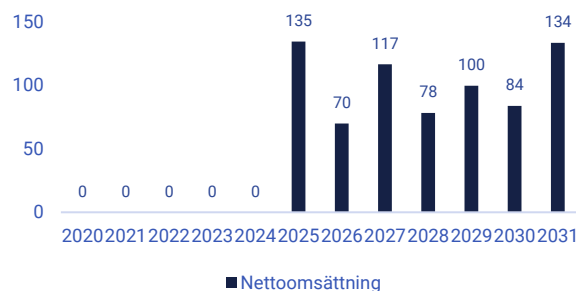
I samband med listningsemissionen i maj 2021 emitterades 7,75 miljoner teckningsoptioner (TO1). Teckningsperioden är i november 2022 och teckningskurs 11,6 SEK. För teckning av en aktie krävs två teckningsoptioner. Vid fullt utnyttjande tillför dessa således ca 45 MSEK före kostnader. För närvarande ligger aktiekursen tydligt under lösenpris, varför denna finansieringskälla är osäker. Vi bedömer dock att Elicera har finansiell uthållighet åtminstone till andra halvåret 2023.

Prognos kassaflöde (MSEK)



Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Nettoomsättning (MSEK), riskjusterad



Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Aktien handlas nära ett bearscenario

Baserat på Enterprise Value värderas Elicera betydligt lägre än liknande cellterapi-bolag. Skillnaden förklaras troligen av än så länge begränsad klinisk evidens för Eliceras projektportfölj. I gengäld talar det för en stor uppvärderingspotential när bolagets kliniska program breddas och fortskrider. Under nästa år kan viktiga värde drivande steg tas för bolagets längst framskridna projekt ELC-100 och ELC-301.

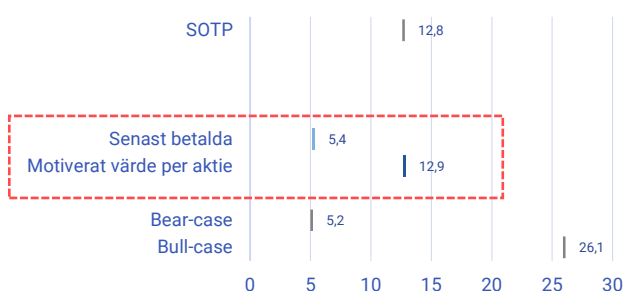
I ett basscenario beräknar vi ett EV på 250 MSEK eller 12,9 kronor per aktie efter full utspädning. Vårt bullscenari på 26 kronor penslar in att Elicera får två interna projekt i klinisk utveckling och att bolaget träffar en licensaffär för iTANK-teknologin. I ett bearscenario räknar vi endast med hjärncancerprojektet ELC-401 och det motiverade värdet sjunker till fem kronor.

Sammanställning Sum-of-the-parts-värdering, basscenario, MSEK

Projekt	Indikation	LOA*, %	Royalty, %	Peak Sales, MUSD	Lansering	rNPV, MSEK
ELC-301	NHL	13,0%	15,0%	470	2028	279
ELC-401	Glioblastom Neuroendokrina tumörer	2,9%	15,0%	1 080	2028	102
ELC-100		8,6%	15,0%	230	2030	82
Teknologivärde						462
Overhead och skatter						-212
EV						250
Nettokassa (21'Q4P)						49
Motiverat värde						299
Antal aktier, milj.						19,8
Per aktie, SEK						15,1
Antagen finansiering						61
Aktieägarvärde efter finansiering						360
Antal aktier efter utspädning, milj.						27,9
Motiverat värde per aktie, SEK						12,9

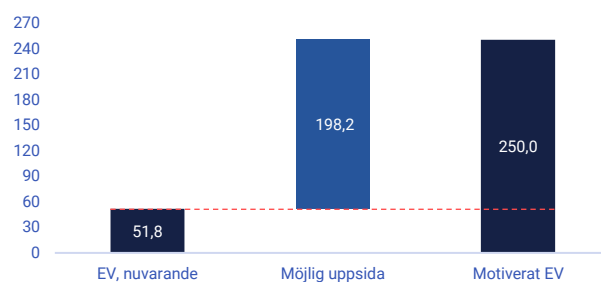
Källa: Carlsquare *LOA: Sannolikhet till lansering

Motiverat värde inom ett intervall, SEK



Källa: Carlsquare prognoser

Visualisering marknadsvärde, basscenario (MSEK)



Källa: Carlsquare prognoser

Risker och utmaningar

Tidig fas

Huvuddelen av bolagets projekt, och alla CAR-T-program, är i preklinisk fas. CAR T celler är dyra och komplicerade att framställa och steget in i klinisk utveckling kan vara utmanande för ett litet bolag. I Eliceras vetenskapliga ledning finns dock redan erfarenhet från klinisk utveckling av tidigare CAR-T-terapi och forskargruppen i Uppsala är ledande på området i Sverige med ett starkt internationellt nätverk.

Långa ledtider i tillverkning kan påverka tidslinjer

Det råder kapacitetsbrist bland kontraktstillverkare inom cell- och genterapi. Det finns därmed en inte obetydlig risk för att utvecklingstiderna för Elicera kan påverkas negativt som följd. Dock har bolaget redan avtalat med produktion för kommande kliniska studier med tyska BioNTech.

Konkurrensen kan bli betydande

Enligt *Nature Reviews Drug Discovery* finns det 2 073 cellterapiprojekt inriktade mot onkologi i preklinisk eller klinisk utveckling (april 2021), en ökning med 38 procent jämfört med föregående år. Mer än hälften utgörs av CAR-T projekt. Även om endast en bråkdel når marknaden talar en hel del för att konkurrensen kommer att skärpas drastiskt över tid (i dagsläget finns fem godkända cellterapi inom onkologi i USA).

Risker med genterapi

Det är ännu ett ganska litet antal patienter som har behandlats med gen- eller cellterapi. Det senaste året har oavsiktliga mutationer möjligen kopplade till CAR-T-cellterapi, geneditering och/eller lentivirus rapporterats från projekt i klinisk utveckling. Det finns risk för negativ publicitet eller att vissa projekt försenas eller stoppas på grund av oro för biverkningar till följd av mutationer.

Stark extern ägare saknas

Grundarna äger nästan hälften av bolaget. Det saknas en extern finansiellt stark ägare, vilket kan försvåra finansiering av den kliniska utvecklingen.

Bolagsbeskrivning

Elicera är ett cancerforskningsbolag i tidig klinisk fas med fokus på cellterapi inom onkologi. Grundare är ledande forskare inom immunonkologi och genterapi vid Uppsala universitet. Under 2021 listades bolaget på First North och tog in 62 MSEK för att avancera projekt inom det snabbväxande CAR-T-området.

Introduktion till Elicera

Forskningsframsteg vid Uppsala universitet sådde fröet till Elicera

Elicera utvecklar immunterapier för cancerbehandling baserade på cellterapi och onkolytiska virus. Bolaget har fyra läkemedelskandidater varav en i klinisk utveckling. Verksamheten bygger på forskning utförd av en forskargrupp ledd av professor Magnus Essand vid Uppsala universitet. Gruppen fick 2016 forskningsstöd som ledde till utvecklingen av en teknologi, iTANK, för att förstärka immunaktivering vid cancerbehandlingar med CAR-T-celler och onkolytiska virus. Målet är att förbättra klinisk effekt mot bakgrund av att en fortsatt hög andel cancerpatienter får återfall trots stora framsteg med nya immunterapier.

Strategin är att påbörja klinisk utveckling för att därefter ingå kommersiella partnerskap med större biotech- eller läkemedelsbolag. Därutöver ser bolaget möjlighet att licensiera ut iTANK-teknologin till externa CAR-T-projekt.

Bolaget bildades 2014 när professor Magnus Essand och hans kollega Di Yu sålde USA-patentet till ett adenovirus till Immunicum. Elicera (hette då VirEx) behöll rättigheterna till att använda virusvektorn i neuroendokrina tumörer. Med hjälp av ekonomiskt stöd från en stiftelse grundad av den cancerdrabbade brittiske affärsmannen Vince Hamilton inleddes en klinisk studie i Uppsala i patienter med neuroendokrina tumörer som fick behandling med detta onkolytiska virus.

Pipeline Elicera Therapeutics

Projekt	Modalitet	Mål	Verkningsmekanism	Indikation	Fas
ELC-100	OV		Onkolys, immunrespons	NET	I
ELC-201	OV	TBD	Onkolys, iTANK	Solida tumörer	Upptäcktsfas
ELC-301	CAR-T	CD20	CAR-T, iTANK	Lymfom	Prekl.
ELC-401	CAR-T	IL13Rα2	CAR-T, iTANK	Glioblastom	Prekl.

Källa: Elicera Therapeutics, Carlsquare. OV: Onkolytiskt Virus. NET: Neuroendokrina tumörer

Tyngdpunkten ligger på cellterapi och CAR-T, en validerad metod för modifiering av immunförsvarets T-celler. Det längst utvecklade projektet, det onkolytiska viruset ELC-100/AdVince, utvecklades tidigt i bolagets förhistoria och bygger inte på iTANK. Det är heller inte riktat mot något specifikt målprotein men är kodat för att enbart replikeras i närvaro av ett protein (CgA) som uttrycks av neuroendokrina tumörer vilket gör behandlingen tumörriktad.

De immateriella rättigheterna för iTANK bygger på en patentansökan för en virus-vektor som kodar för CAR-antigenreceptorer och immunaktiveraren NAP. Om patentet godkänns har det en löptid till 2036. Patentskyddet för iTANK har en stor betydelse för '301 och '401-projekten och även för möjligheten att licensiera ut teknologin till externa CAR T-cellutvecklare. För ELC-401 har en patentansökan rörande användning i glioblastom lämnats in 2020. För ELC-301 finns ingen specifik patentansökan men projektet skyddas av iTANK-patentet om den ansökan beviljas.

För onkolytiska virus bygger patentskyddet på ett godkänt produktpatent för AdVince (löptid 2033) samt en ansökan om ett adenovirus som kodar för NAP för ELC-201. USA-patentet för Advince såldes till Immunicum 2014, men Elicera behöll rättigheterna att utveckla en behandling av neuroendokrina tumörer i utbyte mot en skyldighet att betala lägre royaltyersättningar på eventuella framtida intäkter inom denna indikation.

Ledning



Vd **Jamal El-Mosleh** är civilingenjör, Industriell Ekonomi från Chalmers Tekniska Högskola. Han är medgrundare av Elicera och Vd sedan 2020. Jamal El-Mosleh har tidigare varit VD för cellterapiolaget Immunicum AB och Annexin Pharmaceuticals. Jamal är tredje största ägare (september 2021) med 2,7 miljoner aktier.



Forskningschefen **Magnus Essand** är medgrundare, styrelseledamot och störste ägare i bolaget med 3,3 miljoner aktier. Han är professor i genterapi samt docent i immunologi vid Uppsala universitet. Han har publicerat mer än 100 vetenskapliga artiklar och leder forskningsprogram inom immunterapi med inriktning mot CAR-T och onkolytiska virus, där vissa även gått in i klinisk utveckling.



Di Yu är utvecklingschef. Han är docent inom immunterapi av cancer vid Uppsala universitet, Fil. Dr. i Medicinsk Vetenskap från Uppsala universitet, samt en BSc. i Biovetenskap och Bioteknologi från Shaanxi Normal University i Kina. Han är medgrundare till Elicera och meduppfinnare till Eliceras patent. Di Yu äger 3,3 miljoner aktier.



Ingvar Karlsson är CFO (konsult) och även CFO för Idogen. Han har tidigare haft motsvarande roller på Doro och inom Perstorp AB. Ingvar äger 36 000 aktier.

Källa: Bolagsinformation

Styrelse

Elicera har en förhållandevis stor styrelse bestående av grundare och storägare samt personer med erfarenhet från cellterapiområdet. Majoriteten har tillträtt 2020 eller senare.

Agneta Edberg är ordförande sedan 2020 och har lång erfarenhet från ledande positioner inom Life Science-sektorn från Mylan AB, med flera. Hon är även ordförande i Idogen, Likvor AB, A+ Science och AISAB. Edberg har tidigare varit ordförande för Immunicum AB. Hon äger 120 291 aktier.

Margareth Jorvid är ledamot sedan 2020 och expert inom regulatoriska frågor med erfarenhet från ledande positioner med den funktionen från bland annat Immunicum, Hoechst Marion Roussel och Läkemedelsverket. Hon äger 68 600 aktier.

Christina Herder är ledamot sedan 2020 och är COO på det noterade biotechföretaget Medivir. Hon har tidigare varit Vd för Modus Therapeutics och haft ledande positioner på SOBI och Biovitrum. Christina är också ledamot i PCI Biotech och Idogen. Hon äger 56 600 aktier.

Jan Zetterberg är ledamot sedan 2020 och har mångårig erfarenhet från olika seniora positioner inom AstraZenecas legala avdelning, inklusive som Vice President, Strategy, Intellectual Property, Assistant General Counsel och som Head of Group Branding. Han äger 71 500 aktier.

Karin Hoogendoorn tillträdde vid stämman 2021. Hon en MSc-examen i biologi och biofarmaceutisk vetenskap från Leiden University och en PharmD-examen från Utrecht University, Nederländerna. Karin har haft olika roller med ökat ansvar för tillverkning av läkemedel (CMC) och regulatoriska frågor. Hon är senior director CMC portfolio management på det holländska genterapiföretaget uniQure.

Magnus Essand (se Ledning ovan) är ledamot sedan 2014.

Källa: Bolagsinformation

Styrelsen har en betydande erfarenhet, goda meriter och besitter av allt att döma breda och relevanta kunskaper inom klinisk och regulatorisk utveckling, inte minst cell- och genterapiområdet. Det finns en koppling till andra svenska cellterapiolag som Immunicum och Idogen vad gäller bakgrund, andra uppdrag och pågående samarbeten.

Vi noterar att ordföranden har fem ordförandeskap vilket är i mesta laget enligt vår bedömning. Magnus Essand som är forskningschef sitter även i styrelsen. På sikt ser vi det som önskvärt att separera dessa roller.

De tio största ägarna

De största enskilda ägarna är grundare av Elicera och tillika ledningspersoner i bolaget. Sammantaget kontrollerar de nästan hälften av kapitalet. Vi ser positivt på att grundarna fortfarande är ägare och verksamma i bolaget. Dock saknas en större finansiellt stark ägare vid sidan av grundarna. Det är osäkert om gruppen av grundare kan bidra till att finansiera den vidare kliniska utvecklingen *pro rata*. En förstärkning av ägarbilden är förmodligen en nyckelfråga för långsiktig finansiering.

I samband med listningsemissionen emitterades även 7,75 miljoner teckningsoptioner (TO1) med teckningsperiod under november 2022. För att teckna en aktie krävs två optioner. Teckningskursen är 11,60 kronor per aktie. Vid fullt utnyttjande kan således emission via dessa teckningsoptioner inbringa 45 MSEK.

Tio största ägare

Ägare	Andel av kapital	Andel av röster	Verifierat
Magnus Essand	16,8%	16,8%	2021-07-05
Di Yu	16,8%	16,8%	2021-07-05
Jamal El-Mosleh	13,7%	13,7%	2021-07-05
Nordnet Pensionsförsäkring	5,9%	5,9%	2021-09-30
Avanza Pension	4,1%	4,1%	2021-09-30
Rothesay Ltd	3,2%	3,2%	2021-09-30
Victory NET Foundation	3,1%	3,1%	2021-06-11
Futur Pension	1,8%	1,8%	2021-09-30
Polynom Investment AB (publ)	1,4%	1,4%	2021-09-30
Mikael Blihhagen	0,8%	0,8%	2021-09-30

Källa: Holdings.se

Svängig kursutveckling i väntan på större milstolpar

Elicera listades på First North den 11 juni 2021 och genomförde i samband med det en listningsemission av units motsvarande 7 750 000 nya aktier med teckningskurs 8 kronor per aktie, samt 7 750 000 teckningsoptioner av serie TO1. Aktieemissionen inbringade således totalt 62 MSEK före kostnader. Emissionskursen motsvarade en värdering på 96 MSEK före pengarna.

Aktien har haft en svag start och föll omkring 40 procent från emissionskurs den första tiden. En möjlig bidragande orsak är försäljningar från investerare som tidigare deltagit i en pre-IPO-emission under hösten 2020. Efter det inledande fallet har aktien handlats i ett brett intervall från omkring 4,5 kronor till 8,5 kronor. Vi bedömer inte att den svängiga utvecklingen har varit kopplad till några negativa nyheter. I väntan på att den kliniska aktiviteten förväntas kunna ta fart under nästa år har nyhetsflödet varit lite glest. Däremot har Elicera kunnat rapportera om prekliniska resultat som ger tydligt stöd åt verkningsmekanismen för iTANK. Därtill har ett avtal slutits om leverans av virusvektorer för Eliceras CAR-T-projekt i glioblastom (ELC-401).

Kursutveckling för Elicera



Källa: S&P Capital IQ och Carlsquare prognoser

Indikationer

Medicinskt behov av nya behandlingar mot aggressivt lymfom

Non-Hodgkins lymfom (NHL) är den vanligaste formen av blodcancer och omfattar ett ganska brett spektrum av malign utveckling av lymfoid vävnad. Lymfom uppstår i vita blodkroppar, vanligen B-celler (de immunceller som producerar antikroppar) men även i T-celler. Den yttrar sig i form av en okontrollerad tillväxt av omogna blodceller i lymfkörtlar men även i benmärgen.

Sjukdomen är korrelerad med en historik av vissa typer av infektioner, tidigare immunsupprimerande läkemedelsbehandlingar, exponering mot strålning och glutenintolerans. Symptom är svullnader i lymfkörtlar och, om benmärgen är angripen, blodbrist, infektioner och blödningar.

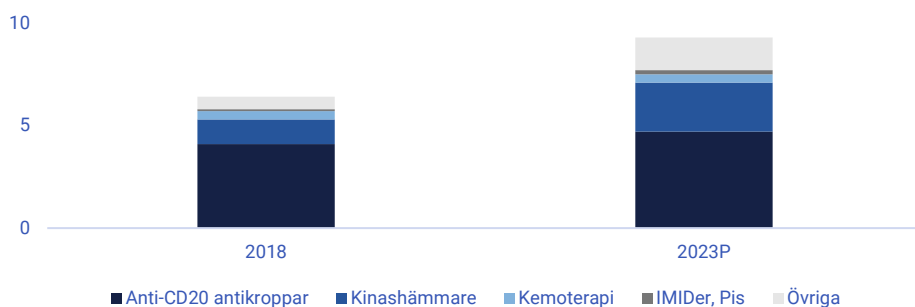
Incidensen av NHL uppgår till omkring 75 000 fall per år i USA och är ökande. I många fall är sjukdomen indolent, det vill säga växer långsamt ofta utan tydliga symptom, men 35 till 40 procent uppvisar aggressiv sjukdom, med en medianöverlevnad på omkring fem år. Den vanligaste aggressiva formen är Diffust Storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).

Så kallade CD20-antikroppar används brett i olika linjers behandling och i olika cellgiftskombinationer. CD20 är ett protein som uttrycks på B-celler (dock inte på fullt differentierade antikropsproducerande celler) och har därför blivit ett lämpligt mål vid behandling av lymfom för att avdöda cancerceller. Även om anti-CD20 behandling även slår mot friska B-celler, bedöms biverkningarna som hanterbara då B-cells produktion återkommer efter avslutad behandling. I många fall utvecklar tumörerna dock resistens mot CD20-antikroppar, bland annat genom ett minskat uttryck av CD20 på överlevande cancerceller.

Rituximab dominerar alltjämt marknaden

Läkemedelsmarknaden för Non-Hodgkins lymfom närmar sig 10 miljarder dollar i storlek och domineras av CD20-antikroppen rituximab. Proteashämmare och CAR-Ts väntas växa snabbast de närmaste åren.

Läkemedelsmarknad Non-Hodgkins lymfom (miljarder USD)



Källa: Nature Reviews Drug Discovery

Glioblastom är den vanligaste primära hjärntumören

Primära maligna hjärntumörer omfattar en stor grupp tumörer av olika malignitetsgrad och histologi. Så kallade gliom utgör ungefär 30 procent av alla primära hjärntumörer och 80 procent av den maligna typen.

Dyster prognos

Gliom uppstår i nervsystemets gliaceller, som är rikligt förekommande i hjärnan och har där bland annat har en stödjande och sammanbindande funktion. Glioblastom är en långt framskriden form av gliom. Det uppskattas att 6,6 per 100 000 invånare årligen drabbas av gliom, varav hälften utgörs av glioblastom (Weller, M., "Glioma", *Nature Reviews Disease Primers*, vol.1, 2015). Orsaken är oftast oklar, men genetiska samband och tidigare strålbehandling nämns ofta som troliga bidragande faktorer. Prognosen är dyster med en medianöverlevnad i kliniska studier om tolv till 18 månader i första linjen, två till nio månader när cancer kommer tillbaka.

Misstanke om hjärntumör baseras ofta på olika neurologiska symptom som pågått i veckor eller månader, eller kramper hos en tidigare frisk individ. Bilddiagnostik med MR är förstahandsmetod för diagnos.

Om möjligt inleds behandling med kirurgi med mål att ta bort så mycket tumörvävnad som möjligt utan att orsaka neurologiska symptom. Första linjens behandling är därefter strålterapi i kombination med **temozolomid**, ett cellgift som tas oralt. Även **Giladel Wafer** är indikerat som första linjens behandling efter kirurgi och strålbehandling. Det utgörs av ett cellgift i form av ett implantat som sätts inuti kraniet. Antikroppsbehandlingen **Avastin** är indikerad för behandling av återkommande glioblastom.

Marknaden för läkemedelsbehandlingar av glioblastom uppskattades till 1,4 miljarder USD år 2013 (Healthadvances). Försäljningen dominerades då av Temodar (temozolomid) vars patent därefter löpt ut. Enligt Evaluate Pharma väntas marknaden uppgå till 1,5 miljarder USD 2022.

Optune är en medicinsk-teknisk produkt som används för att behandla glioblastom med elektriska fält, så kallade "Tumour Treating Fields", via keramiska plattor som fästs på skalpen. Den är godkänd som tilläggsbehandling till kirurgi, strålbehandling och cytostatika. Tillverkaren Novocure uppger omkring 2 200 förskrivningar i USA under 2020 vilket enligt våra beräkningar motsvarar en penetration på omkring 20 procent i förhållande till incidens. Optune lanserades redan 2011 för patienter med återkommande glioblastom och har sedan blivit godkänd även för nydiagnostiserade patienter.

Det finns en handfull läkemedelskandidater i sen klinisk utveckling där studieresultat förväntas under nästa år. Exempel är proteashämmare, kinashämmare och cellterapi. Tidigare har Bristol Myers misslyckats med att uppnå målsättning om förbättrad överlevnad i flera kliniska försök med checkpointhämmaren nivolumab.

I USA pågår ett initiativ kallat **GBM Agile** som är ett nätverk för kliniska studier inom glioblastom. Flera nya behandlingar under utveckling testas parallellt och jämförs med standardbehandling. Målet är att effektivisera och snabba upp den kliniska utvecklingen inom området och att data ska kunna räcka för registrering. Studierna sponsras av en icke vinstdrivande organisation, GCAR. Hittills finns tre aktiva armar, Stivarga (redan indikerat för exempelvis levercancer), paxalisib och VAL-083 (en ny form av cellgiftsbehandling).

Neuroendokrina tumörer

Neuroendokrina tumörer (NET), kallades tidigare för carcinoider, är ett samlingsnamn för en typ av hormonproducerande tumörer. Dessa cancertumörer uppstår oftast i magtarmkanalen eller lungorna. I internationell litteratur används fortfarande oftast "Gastrointestinal Carcinoid Tumors" eller "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors".

NET är en långsamväxande tumörform som kan utvecklas till godartade (benigna) tumörer respektive elakartade (maligna) cancertumörer som kan ge upphov till metastaser, då främst i levern. NET drabbar främst personer över 60 år med en viss övervikt mot det kvinnliga könet.

I resten av texten kommer vi att diskutera den maligna formen av NET, *id est* cancertumörer. NET kan uppträda i hela kroppen men är vanligast i tunntarmen, magsäcken, ändtarmen, bukspottkörteln (pankreas) samt lungorna. NET är en tumör som utsöndrar hormon, serotonin och andra kärlpåverkande substanser som exempelvis histamin. Serotonin är en signalsubstans som normalt finns i hjärnan och gör att vi mår bra. Vid för låga halter av serotonin kan depression uppstå. Symptom och kliniska fynd vid tunntarms-NET är i) buksmärter pga. tumörväxten i tarmväggen, ii) Carcinoidsyndromet (> 50% av patienterna) som uppvisar flush/hastig rodnad, diarré, högersidig hjärtsvikt (< 10%), bronkkonstriktion (< 5%).

Incidensen (antal nya fall) av NET i världen är ca 2,5 till fem per 100 000 invånare. Statistik visar att incidensen ligger på ca 400 till 500 nya fall per år i Sverige. Överlevnaden är god och oftast flera årtionden. I Sverige lever ca 35 till 40 personer per 100 000 invånare med NET. I en amerikansk studie redovisades att incidensen via kliniska fynd vara 1,5 till 1,9 nya fall per 100 000 invånare, med vid obduktion sågs en incidens av 650/100 000 invånare. Detta visar att många lever med sin sjukdom utan att den diagnostiserats, alltså finns ett visst mörkertal.

Patienter som diagnostiseras med NET kan idag erbjudas en stor pallet av behandlingar.

- Tumörreducerande behandling vilket innebär att en kirurg opererar bort tumören. Beroende på läge och utveckling av metastaser kan operation vara tillräcklig men det kan även krävas kompletterande behandlingar.
- Symptomatisk behandling syftar främst till att minska besvär av flush och diarré med olika typer av opiumanaloger, loperamid.
- Antihormonell behandling syftar till att minska hormonutsöndringen från tumören, alltså minska serotoninutsöndringen. Detta gör med kort- respektive långverkande somatostatinanaloger som oktreotid (Sandostatin) eller lanreotid (Somatuline). Behandling med långverkande somatostatinanaloger har i studier visats kunna påverka tumörtillväxten och förlänga tid till progress av cancer. Detta gäller både hormonproducerande som icke hormonproducerande NET.

Nyligen har en helt ny klass av läkemedel godkänts av EMA (2019) för hormonella symptom vid tunntarms-NET, telotristatetyl (Xermelo). Kemoterapi används vid långt gången NET som inte kan tas bort med operation.

Riktad terapi (tumor-targeting) innebär att patienten ges en molekyl/substans som känner igen tumören och kan transportera ex radioaktivitet till tumören (PRRT) som dödas av strålningen. Ett exempel är 177-lutetiummärkt octreotide (Lutathera). Eliceras ELC-100 är en sådan typ av riktad behandling, dock ej med radioaktivitet.

Interferon är ett naturligt förekommande protein, kallas för cytokiner, och är en del av kroppens immunförsvar. Alfa-interferon har både antitumör effekt som symptomlindring. Alfa-interferon används dock sparsamt eftersom det har svåra biverkningar och begränsad effekt på tumören.

mTOR-hämmare har nyligen (2019) blivit godkänd av EMA för behandling av gastrointestinal NET. Everolimus (Afinitor) är en sådan mTOR-hämmare som i studier har visat på en förlängd progressfri överlevnad.

Behandling av cancer som spridits till levern sker idag med kirurgi där en del av levern tas bort och strypa blodflödet till den del där metastasen sitter. Även ablation med antigen kyla eller värme används. Elicera avser bland annat att behandla NET som spridits till levern.

Marknadsledaren Novartis uppgav en försäljning på närmare 1,9 miljarder USD för läkemedel för NET under 2020.

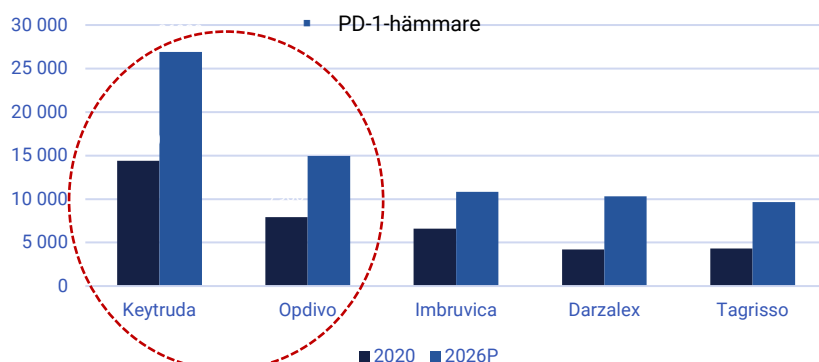
Immunonkologi

Hett område men framgång koncentrerad till få klasser

Det är ingen överdrift att hävda att immunonkologi har svarat för det viktigaste genombrottet för cancerbehandling, och kanske även för läkemedelsområdet i stort, under det senaste årtiondet. Försäljning av immunonkologiska läkemedel växer med i genomsnitt 20 procent per år och väntas uppgå till 100 miljarder USD år 2026 (Källa: Evaluate Pharma). Generellt handlar det om att förbättra immunförsvarets respons mot cancer. Beroende på om det är solida tumörer eller blodcancer som ska behandlas har olika strategier visat sig olika framgångsrika:

I **solida tumörer** har checkpointhämmare ("toleransbrytare") varit den överlägset mest framgångsrika modaliteten. De är antikroppar som blockerar tumörers förmåga att överföra immundämpande signaler till immunförsvarets soldater, T-cellerna. Checkpointhämmare har medfört stora behandlingsfördelar i bland annat malignt melanom, lungcancer och njurcancer och kan kombineras med andra cancerterapi som cellgifter. Den största subklassen, så kallade PD-1 hämmare, spås sälja för över 40 miljarder USD 2026. De ledande PD-1-hämmarna Keytruda och Opdivo kommer i det scenariot att vara de två bäst säljande cancerläkemedlen, se nedan.

De bäst säljande cancerbehandlingarna 2026P (miljoner USD)



Källa: Evaluate Pharma World Preview 2021

I **blodcancer** är det mest framgångsrika angreppssättet i stället att modifiera T-celler så att de blir mer målstyrda mot cancerceller. Konceptet benämns adoptiv T-cellsterapi och det främsta exemplet är "Chimeric Antigen Receptor T-cells" eller CAR-T. En CAR-T-cell kan förenklat beskrivas som en korsning av en T-cell och en antikropp. Marknaden för CAR-T-är i dag jämförelsevis liten, de fem behandlingar som är godkända säljer för ungefär 1,5 miljarder USD (rullande tolv månader per 3 kv. 2021). Den väntas dock växa mycket kraftigt till över sju miljarder USD 2024 enligt konsensusprognoser sammanställda av Evaluate Pharma som ett resultat av att nya behandlingar når marknaden och att CAR-T-terapi godkänns för nya indikationer.

Dagens immunonkologiska arsenal behöver kompletteras

Även om checkpointhämmarna stått för betydande framgångar kliniskt och kommersiellt så svarar majoriteten av patienterna inte på behandling. För effekt krävs att det finns ett visst mått av immunsvaret från början och att det kan återuppväckas med checkpoint-blockad. Det sätter ljuset på kombinationsbehandlingar. Enligt Informa pågår nästan 4 700 kliniska prövningar i immunonkologi (juli 2021).

Tumörer kategoriseras ofta som "heta" eller "kalla" beroende på om aktiverade T-celler är närvarande. Om tumörer kan göras heta förbättras förutsättningar för att patienterna kan gynnas av behandling med checkpointhämmare.

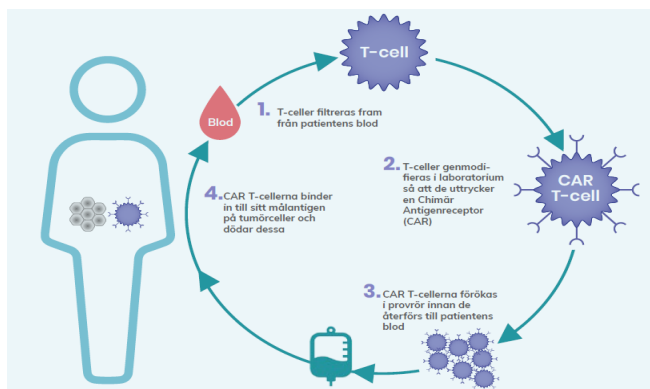
Det finns olika strategier för att uppnå detta. En är att förmå T-cellerna att känna igen tumörerna genom att exponera immunförsvaret mot antigen som uttrycks på tumörens yta (exempel vacciner, onkolytiska virus men också cellgiftsbehandling). Ett annat är att öka trafiken av T-celler till tumörer och där öka infiltrationen av T-celler. Ett tredje sätt är att expandera antalet T-celler som har tumörspecificitet (det främsta exemplet är CAR-T-cellterapi).

CAR-T den hittills mest framgångsrika cellterapi

CAR T-celler framställs genom att T-celler extraheras från blod och modifieras genetiskt för att uttrycka en receptor som styr T-cellerna till att känna igen och förstöra cancerceller. Därefter transplanteras T-cellerna in i cancerpatienten för att attackera tumörceller.

T-celler är en typ av vita blodceller som utvecklas från stamceller i benmärgen men som mognar i bräsen (därför namnet från det engelska ordet för bräss – "thymus"). De har en mycket viktig roll i det adaptiva immunförsvaret. Olika T-celler har olika roller, men de mest kända är cytotoxiska T-celler som dödar celler som är infekterade med virus eller cancer-celler.

Illustration av framställning av CAR-T



Källa: Elicera

T-celler karaktäriseras vidare av receptorer (T-cells receptorer) som krävs för att T-cellerna ska känna igen patogener. CAR-T-celler har skräddarsyttts med genterapi till att uttrycka chimära receptorer som känner av det specifika antigen som man önskar styra behandlingen mot. Därtill uttrycker CAR-Ts även co-receptorer för att förbättra T-cellernas överlevnad och spridning. CAR-T-celler kombinerar därmed antikroppars specificitet med T-cellernas förmåga att döda cancerceller. En viktig aspekt är att metoden möjliggör att odla fram och tillföra en stor mängd aktiverade T-celler till patienter där T-cells-responsen av olika anledningar är nedtryckt och otillräcklig.

CAR-T började utvecklas i akademien i slutet av 1990-talet. De första kliniska försöken inleddes 2010 i lymfom. I en fas I/II-studie i 111 lymfompatienter vars sjukdom fortskridit trots tidigare behandling uppvisade 82 procent av patienterna tumörrespons, varav komplett respons i 54 procent av fallen. Behandlingen var axi-cel (Yescarta), en CAR-T-terapi som bygger på modifiering av patientens egna T-celler och som är riktad mot målet CD19 på maligna B-celler. Tumöreffekten var långt bättre än vad som kunde förväntas med standardbehandlingen i denna patientgrupp med avancerat lymfom. Med de goda resultaten som grund beviljade FDA ett accelererat godkännande i oktober 2017. Redan tidigare i augusti samma år hade en annan CAR-T, Kymriah, fått ett fullt godkännande i leukemi i patienter upp till 25 år.

Numera finns det fem godkända CAR T-terapi

- **Yescarta (axi-cel):** Yescarta är indikerat för avancerade former av lymfom som tredje linjens behandling eller senare. Den är riktad mot målprotein CD19.
- **Tecartus (bre-cel)** har samma utformning som Yescarta men har en annan anrikningsprocess av vita blodkroppar specifikt anpassad för så kallad mantelcellslymfom (en sällsynt men aggressiv lymfomsjukdom) och Akut Lymfatisk Leukemi.
- **Kymriah (tisa-cel):** Den första godkända CAR-T-cellsterapin är indikerad för Akut Lymfatisk Leukemi i patienter upp till 25 års ålder som tidigare fått minst två behandlingar, samt även i tredje linjens storcelligt B-cells lymfom. Liksom Yescarta är CD19 målmolekyl.
- **Abecma (ide-cel).** Riktad mot ett antigen på B-celler kallat BCMA. Behandlingen är godkänd för patienter med multipelt myelom som tidigare fått tre olika klasser av läkemedel men återfallit eller inte svarat.
- **Breyanzi (liso-cel).** Ytterligare en anti-CD19-behandling. Vissa typer av lymfom som tredje linjens behandling eller senare.

Stor och växande pipeline och breddad användning

Enligt *Nature* finns det över 500 CAR-Ts i klinisk utveckling. CAR-Ts kan skilja sig åt exempelvis om de bygger på patientens egna T-celler (**autologa**) eller om de är transplanterade T-celler från en frisk donator (**allogena**). Därtill har CAR receptorn en extracellulär del som utformas för att rikta sig mot olika antigen med hjälp av olika antikroppsfragment. Denna del kopplas funktionellt till en intracellulär del som består av signaleringsdelen från en T-cells receptor och signaleringsdelar från olika stimulerande co-receptorer för att förstärka effekten. Tillverkningstekniken kan också variera men för godkända produkter används endera retrovirus eller lentivirus för att föra över CAR transgenen till T-cellerna.

När de första CAR-T terapierna lanserades 2017 fanns stora förhoppningar på försäljningen, vilket bland annat illustreras av Gileads köp av Kite, en av ledarna på området, för 11,9 miljarder USD. Försäljningen har gått något långsammare än väntat, och ligger väsentligt under exempelvis checkpointhämmare vilket förklaras av att behandlingarna enbart varit godkända i ganska smala indikationer och att den logistiskt sett är mera komplicerad.

På senare tid har dock flera CAR-T-terapierna gjort viktiga framsteg som visar på en stigande kommersiell potential. Abecma har som första CAR-T lanserats i Multipelt Myelom vilket kan öppna en mycket betydande marknad eftersom myelompatienter får många behandlingslinjer av dyra läkemedel. Därtill har lovande resultat presenterats för Yescarta och Beyanzi i tidigare linjer av lymfom och mycket tyder på att indikationerna för dessa behandlingar kan breddas påtagligt. Enligt preliminära resultat sänker behandling med Yescarta risken för död eller progression med 60 procent jämfört med standardbehandling (cellgiftsbehandling och benmärgstransplantation). Detta i patienter som fått en tidigare behandling med rituximab och cellgifter. Däremot visade motsvarande studier med Kymriah ingen förbättring jämfört med standardbehandling. Fullständiga resultat väntas presenteras inom kort på ASH konferensen i december, inklusive total överlevnad, vilket kommer få stor betydelse för synen på fältet.

Nya lovande behandlingar

Descartes-11 (Cartesian). Den är riktad mot BCMA och är den första CAR-T:n som utvärderas som första linjens cancerbehandling (i multipelt myelom i patienter som inte svarat på induktionsterapi). Den är baserad på mRNA-teknik för att åstadkomma ett övergående uttryck av CAR, till skillnad från traditionella CAR-Ts som uttrycker CAR permanent. Syftet är en CAR-T med förbättrad biverkningsprofil.

LCAR-B38M/JNJ-4528 (Legend Biotech/J&J). En CAR-T som också riktar sig mot BCMA och som är differentierad i kraft av att den uttrycker fler antikroppsbase domäner som kan binda till mål-molekylen. Kinesiska Legend Biotech är för närvarande det högst värderade cellterapiolaget inom onkologi (drygt åtta miljarder USD).

CTX110/120/130 (CRISPR Therapeutics). CRISPR utvecklar allogena CAR-Ts, det vill säga modifierade T-celler från friska donatorer. En avgörande skillnad mot andra CAR-Ts är att geneditering (CRISPR/Cas9) används i stället för virusvektorer för att uttrycka CAR. Även T-cellsreceptorerna är genmodifierade för att minska risken för "Graft vs Host Disease" (GVHD), det vill säga att de främmande T-cellerna reagerar mot patientens friska vävnad och ger allvarliga komplikationer som inflammation och fibros.

Allogena behandlingar övertygar ännu inte

Samtliga godkända CAR T-produkter är autologa och bygger alltså på att patientens egna T-celler kan skördas, modifieras och expanderas (odlas upp) framgångsrikt. Dock misslyckas tillverkningen att uppnå specificerad kvalitet (exempelvis mängd av livskraftiga T-celler) i många fall (mer än tio procent av Kymriah). Det understryker de tillverkningsmässiga och logistiska utmaningarna med autologa cellterapierna.

Allogena behandlingar lyftes tidigt fram som ett nytt hopp givet potentiella fördelar framför autologa framför allt vad gäller framställning och kostnader. Idealiskt sett kan allogena CAR-Ts framställas från friska donatorer, lagras och tas "från hyllan" vid behov vilket minskar kostnader och ledtider radikalt. Effekten verkar dock inte vara lika långvarig som för autologa CAR-Ts. Tidiga kliniska resultat från CRISPR Therapeutics och Allogene Therapeutics kandidater i lymfom pekar på att mer än hälften som svarar får återfall redan inom sex månader. För Yescarta är varaktigheten på respons åtta månader (median).

Potentiella biverkningar med "gensaxar" som CRISPR är heller ännu inte fullt utredda. Det finns en teoretisk risk att CRISPR klipper DNA utanför den avsedda genen vilket skulle kunna ge oönskade mutationer. FDA stoppade nyligen hela Allogenes kliniska program då tecken på oväntad kromosomförändring hade upptäckts i en patients T-celler. Även om det inte är klarlagt att geneditering var orsaken, och Allogene använder en annan typ av gensax, har osäkerheten definitivt ökat rörande utsikterna för allogena behandlingar. Geneditering används inte för autologa behandlingar.

CAR-T-behandlingar är förknippade med svåra biverkningar i nästan alla patienter. De allvarligaste symptomen är försämrade blodvärden, CRS (cytokine release syndrome) och neurotoxicitet. CRS är ett akut systemiskt inflammatoriskt tillstånd orsakat av hyperaktiva T-celler och en efterföljande massiv frisättning av inflammatoriska signaler. Det yttrar sig i stegrad blodtryck och andnöd och i svåra fall hjärtstillestånd. Dessa biverkningar kan behandlas med kortison eller den immunsupprimerande antikroppen tocilizumab (anti-IL-6R).

CAR T möter även liknande utmaningar som traditionella antikroppsbehandlingar inom cancer vad gäller svårighet att åstadkomma en tillräckligt tumorspecifik effekt. Såväl antikroppar som befintliga CAR-T celler kan bara riktas mot antigen på tumörcellernas yta. CD19, liksom BCMA, är lämpliga mål vid B-cells malignitet då de enbart eller nästan enbart uttrycks på B-celler och återhämtning av B-cells produktion är relativt okomplicerad efter att de avdödas.

Tillverkning en knäckfråga

Tillverkning av CAR-T kompliceras av att det dels kräver insamling, modifiering och återför-sel av T-celler, dels kräver en process för genöverföring till T-cellerna.

Insamling sker vanligen genom leukaferes, det vill säga vita blodkroppar utvinns genom att patientens blodbana ansluts till en maskin som kan filtrera ut blodkomponenter. Den utvunna aferesprodukten fryses ned och skickas vidare till en tillverkningsanläggning. Här sker rening av T-cellerna inför det avgörande steget i tillverkningen, där de modifieras med virusvektorer för att uttrycka CAR-receptorn. De modifierade T-cellerna expanderas ("od-las") med cytokiner för att erhålla tillräcklig dos. De formuleras därefter med en vätska för nedfrysning och transport tillbaka till klinik för att administreras till patienten.

Tillverkningsstegen har varit svåra att automatisera, arbetskraft är en stor andel av tillverk-ningskostnaden och det är utmanande att uppnå skalfördelar. Sammantaget bedöms pro-duktionskostnaderna ligga väsentligt över andra biologiska läkemedel. Skattningar ligger mellan cirka 20 000 och 100 000 USD per dos, beroende på variabler som kommersiell kvalitet. Framsteg görs dock inom automatisering, vilket i förlängningen skulle kunna leda att viss produktion kan genomföras redan ute på större kliniker (ett exempel är kontrakts-tillverkaren Lonzas Cocoon-plattform).

System för automatiserad produktion av autologa CAR-T-celler



Cocoon® Platform

Källa: Lonza

Tillgång till kapacitet är i dagsläget ett dilemma, såväl små som stora bolag får ofta förlita sig på kontraktstillverkare, i synnerhet för klinisk utveckling. Gen- och cellterapi svarar idag för endast omkring två procent av global bioprocesskapacitet och behovet bedöms vara mångdubbelt högre (Rader, R, et al "Cellular and Gene Therapies Face a

Manufacturing Capacity Crunch” *BioPharm International*, September 2020). Det är heller inte alla sjukhus som kan erbjuda CAR-Ts. Enligt FDAs så kallade Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)-program krävs att sjukhusen är certifierade för att utföra CAR-T-behandling.

Elicera anlitar BioNTech för tillverkning av virusvektorer och avser framöver anlita Vecura för själva T-cellsproduktionen till planerade kliniska studier. Vecura tillhör Karolinska Universitetssjukhuset och finansieras av Stockholms läns landsting, SKL anslag, användare (avgiftsbaserad service) samt andra anslag. Bearbetning av celler som klassas som läkemedel (ATMP) sker i en GMP-anläggning. Vi vet inte i vilken mån andra privata bolag kan anlita Vecura men Eliceras nära samarbete med akademien är troligen en stor fördel när det gäller att bygga upp ett nätverk av leverantörer och samarbetspartners.

På längre sikt kommer troligen Elicera att behöva samarbeta med en större industriell tillverkningspartner. Det är osäkert om ett sådant samarbete behöver vara på plats innan eventuell licensiering kan komma till stånd.

Elicera vill adressera utmaningar med behandling av solida tumörer

Det är en betydligt större utmaning att utveckla CAR-T-baserade terapier som behandling av solida tumörer.

I solida tumörer har det varit svårt att identifiera tillräckligt ”rena” behandlingsmål, det vill säga antigen på tumörernas yta som är homogena och specifika för de tumörer man vill angripa. Det ökar risken för toxicitet om målen även uttrycks på friska celler. Kliniska studier i solida tumörer har varit nedslående med flera fall av allvarliga biverkningar på syn, hörsel, lever, hjärta och andra organ.

Många antigen uttrycks också bara på vissa tumörceller. Det ökar risken för resistens. Solida tumörer kringgärdas också generellt av fler barriärer mot immunförsvaret än vad som är fallet i blodcancer. Det omfattar såväl fysiska hinder som stromavävnad som en immunhämmande miljö runt tumören som motverkar T-cellsrespons.

Några möjliga strategier för att komma runt dessa utmaningar är

- CAR-Ts som är multivalenta, det vill säga målstyrda mot flera antigen samtidigt. Detta för att adressera heterogenitet vad gäller antigenuttryck samt även resistens till följd av ”antigen escape”, det vill säga att överlevande tumörer nedtrycker målantigen. Exempel på bivalenta CAR-T-celler är CD19 x CD22 och CD19 x BCMA i blodcancer. Inom solida tumörer pågår preklinisk utveckling av HER2 x IL13 Ra2 i glioblastom, eller HER2 x MUC1 i bröstcancer. En möjlig fara med dessa angreppssätt är ökad risk för toxicitet där även frisk vävnad drabbas eftersom fler målproteiner blir inblandade.
- Förbättra T-cellsinfiltration och komma igenom den tumörskyddande miljön genom att rikta CAR-T-cellerna mot signalprotein som trycker ned immunrespons och som samlas kring tumörer, exempelvis TGFβ. Lokal eller intratumoral injektion är en annan möjlighet.
- Beväpna CAR-T-celler med immunaktiverare. Förutom H-NAP som används i Eliceras iTANK är andra exempel IL-12, IL-18 och IL-23. Dessa pro-inflammatoriska cytokiner leder immunceller (makrofager) till tumörens mikromiljö eller stimulerar T-cellsproduktion.

Specifikt antigen i kombination med lokal injektion möjlig väg

Elicera har valt IL13Ra2 som målprotein för vidare utveckling av CAR-T i solida tumörer. Det är en receptor för interleukin-13 som är överuttryckt i glioblastomtumörer och som är en dålig prognosfaktor vad gäller överlevnad i patienter med glioblastom. Målet är i viss mån validerat då amerikanska Mustang Bio tillsammans med akademien bedriver klinisk utveckling med en CAR-T-kandidat kallad MB-101 riktad mot just IL13Ra2. Omkring 60 patienter har utvärderats i olika behandlingsupplägg inklusive kombinationsbehandlingar. Det har inte släppts toplinerresultat från studien men två fall av komplett respons har rapporterats från det kliniska programmet. MB-101 administreras lokalt i hjärnans ventriklar, vilket kan minska risken för systemiska biverkningar. Elicera uppger att även ELC-401 ska

administreras lokalt. Glioblastom sprids mycket sällan till övriga kroppen, emellertid återkommer sjukdomen tyvärr lokalt i nästan samtliga fall.

iTANK – Eliceras ryggrad

Verkningsmekanism bygger på känt immunaktiverande protein

iTANK är en teknologi som Elicera använder för att potentiära effekten av immunterapibehandling.

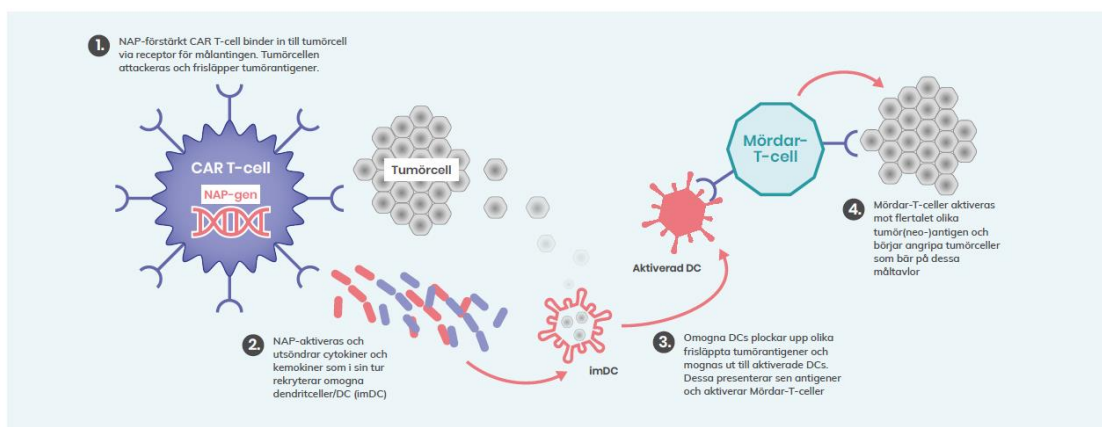
iTANK står för "Immuno Therapies Activated with NAP for efficient Killing" där NAP står för "Neutrophil-Activating Protein". För att fullt ut följa med i iTANK-plattformen måste även begreppet HP-NAP, förklaras. HP står för "Helicobacter pylori" som är en bakterie och blev artbestämd så sent som 1989. HP benämndes tidigare *Campylobacter pylori*. 2005 fick Warren och Marshall nobels medicinpris för upptäckten att *H. pylori* orsakar gastrit.

HP-NAP har varit omnämnd i den vetenskapliga litteratur sedan mitten av 1990-talet. Professor Magnus Essand publicerade 2013 resultat som indikerade att adenovirus i kombination med HP-NAP kan ha terapeutiska effekt på neuroendokrina tumörer. En forskargrupp från Taiwan publicerade 2015 ett arbete där de summerar att HP-NAP är användbart för olika kliniska applikationer som vaccintutveckling, diagnostik samt nya läkemedel för att behandla cancer. Professor Magnus Essand erhöll 2016 ett fyraårigt forskningsstöd för att utveckla en cancerterapi baserad på CAR T celler och HP-NAP. Detta arbete har utmynnat i plattformen iTANK.

NAP fungerar som en aktiverare av neutrofiler (ca 60 procent av alla vita blodkroppar) och är en viktig komponent i det medfödda immunförsvaret. När neutrofilerna aktiveras utsöndrar de en mängd olika proteiner som deltar i immunförsvaret. Cytokiner och kemokiner har en specifik lokal uppgift vilken är att rekrytera flera neutrofiler. Det gör de genom att göra blodkärlsväggen (endotelet) blir mera genomsläppligt för neutrofiler och andra blodceller från det medfödda immunförsvaret så som naturliga mördarceller (NK), monocytter och dendritiska celler.

En andra viktig del med NAP är att så kallade dendritceller rekryteras och aktiveras. Dessa dendritceller är en del av kroppen immunförsvaret och plockar upp de specifika tumörantigenerna (neoantigen) som frigörs när CAR T-cellerna angriper tumören. När dendritcellerna tagit upp antigener i perifer vävnad där tumören sitter, lämnar de denna vävnad och rör sig via lymfkärl till lymfkörtlar för att presentera antigenerna för kroppsegna T-celler. På detta sätt angrips tumören på två sätt, direkt via CAR T celler riktade mot tumören och dels via dendritceller som via lymfan aktiverar immunförsvarets T-celler att känna igen och attackera tumörens neoantigen (muterade proteiner).

Beskrivning av verkningsmekanismen hos immunaktiveraren iTANK



Källa: Elicera

NAP har även en immunomodulerande effekt genom att aktivera T-hjälparceller (Th1) vilka i sin tur ökar insöndringen av proinflammatoriska cytokiner.

iTANK-plattformen är en mycket kraftfull förstärkare av CAR T cell-/onkolytiska virusteknologen. iTANK skall ses som en förstärkare av den tumörcelldödande effekten, dels genom att aktivera och rekrytera neutrofiler till platsen för tumören, dels genom att sprida neoantigen från tumören via lymfkärl/körtlar med hjälp av de aktiverade dendritcellerna så att T-celler och neutrofiler på andra ställen aktiveras visavi neoantigenet.

När iTANK används tillsammans med CAR T eller onkolytiska virus, modifieras T-cellen/adenoviruset med en gen som kodar för NAP. Det är viktigt att påpeka och förstå att H. pylori ej på något sätt finns med i iTANK/NAP-plattformen.

Potentiella utmaningar med HP-NAP

Biverkningsprofil kan påverkas av immunaktivering

Eftersom NAP är en kraftig aktiverare av kroppens immunförsvaret och även är pro-inflammatoriskt är det viktigt att följa de tidiga fas I/II prövningarna noga så att inte oönskad överaktivering av immunförsvaret, med exempelvis cytokinstorm som följd, uppstår.

Neutrofiler har komplex roll i cancer

Neutrofiler förefaller ha en komplex roll i cancer och det finns stöd för såväl pro-tumörigen som tumörcidic effekt. Vid cancer observeras ofta en hög nivå av tumör-associerade neutrofiler (TANs) i tumörvävnaden. En ökad närvaro av TAN:s är förknippad med en sämre prognos men det är oklart om det beror på att neutrofilerna i sig bidrar till tumörtillväxt eller om ansamlingen är en sekundär effekt till följd av systemisk inflammation i avancerad cancer. I den vetenskapliga litteraturen tycks synen att neutrofiler har en tumördrivande effekt (bland annat genom angiogenes det vill säga stimulering av tumörens förmåga att bilda blodkärl) dominera. Elicera uppger dock att de neutrofiler som aktiveras av NAP uttrycker höga mängder myeloperoxidas (MPO), fenotypen kallas ibland N1-neutrofiler. MPO-uttryckande neutrofiler är i regel en positiv prognostisk faktor.

Antikroppssvar mot HP-NAP

H. Pyloriinfektion är mycket utbredd med en prevalens mellan 30 och 50 procent i utvecklade länder. Det finns en risk att patienter som har haft infektion kan ha utvecklat antikroppar mot NAP vilket skulle kunna minska eller eliminera effekten av iTANK-förstärkt immunterapi. Elicera uppger att försök i djurmodeller visar att även vid närvaro av anti-NAP-antikroppar så påverkas inte effekten från iTANK (observationer med anti-CD20 CAR-T). Dessa data är emellertid ännu inte publicerade i vetenskaplig tidskrift.

Onkolytiska virus kan komplettera annan immunterapi

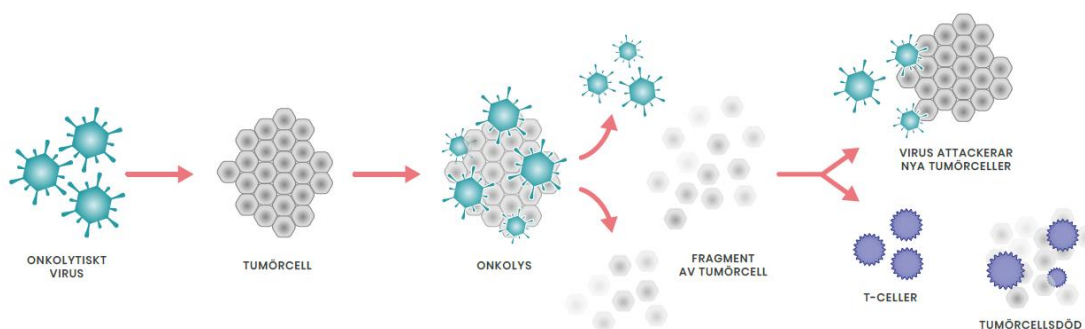
Onkolytiska virus bygger på att infektera cancerceller med ett modifierat tumörriktat virus. Eftersom virus är experter på att ta sig in i värdceller för att replikera sig, och döda värdcellen på kuppen, är hypotesen att utnyttja denna egenskap för att enbart döda tumörceller. När tumörceller dör frigörs också neoantigen som i sin tur kan tas upp av antigen presenterande dendritceller för att i sin tur aktivera neoantigen-riktade T celler. Tanken är att på detta sätt förstärka immunresponsen mot tumörer. Således är syftet att åstadkomma såväl en lokal tumördödande effekt som att aktivera immunförsvaret.

Tumörceller förefaller sämre på att skydda sig mot infektioner än friska celler vilket är en viktig del av rationellen med onkolytiska virus som därmed sprids lättare i cancerceller. Nya generationer av onkolytiska virus är också programmerade med transgener att förmå infekterade celler att uttrycka protein som på något sätt förstärker behandlingens effekt. Ett exempel är "granulocyte-macrophage colony-stimulating factor" (GM-CSF).

Det finns begränsningar. En virusinfektion orsakar normalt sett ett immunsvaret vilket även gäller onkolytiska virus. Det leder till att det onkolytiska viruset attackeras och riskerar att slå mot effekten. Ett vanligt sätt att komma runt virusdegradering är att injicera direkt i tumören. Tumörmiljön i sig utgör ofta ett fysiskt hinder med exempelvis fibrotisk vävnad som kan vara svår att genomtränga för onkolytiska virus.

Det finns en mängd olika onkolytiska virus med olika för- och nackdelar. Större virus som mässlings- och herpesvirus kan ta en större last av transgener och därmed potentiellt utöva en bredare verkningsmekanism. De löper samtidigt högre risk för immunogenicitet och antikroppssvar mot behandlingen. Förkylningsvirus (adenovirus) används relativt ofta. Det hittills enda godkända onkolytiska viruset i USA, Imlygic (T-VEC), är av herpes simplex virus-typ.

Illustration av generell verkningsmekanism för onkolytiska virus



Källa: Elicera

Vi har spårat ett annat NAP-projekt (onkolytiskt virus baserat på mässlingsvirusvektor) i tidig klinisk utveckling i avancerad bröstcancer. Däremot förefaller Elicera unika med att använda NAP för utveckling av nya CAR-T terapier. Bolaget har inget patent för NAP i onkolytiska virus specifikt. Dock ingår NAP i patentansökan för 201.

Lovande data för projektportföljen

Eliceras pipeline består av fyra projekt. Det längst framskridna är det onkolytiska viruset ELC-100 (AdVince). För närvarande pågår en fas I/II-studie i patienter med neuroendokrina tumörer vars sjukdom har spridits till levern, och andra organ. Studien är prövarinitierad och drivs av Uppsala universitet.

Effektsignal med onkolytiskt virus

Studien befinner sig i doseskaleringsskedet och hittills har sju patienter fått behandling. Enligt Elicera har inga allvarliga biverkningar rapporterats och en partiell respons har observerats. AdVince är inte byggt på iTANK-plattformen och har inte laddats med några transgener. Det är ett adenovirus som är designat för att selektivt replikeras i neuroendokrina tumörer.

Även om det är vanskligt att jämföra utfallet med tidigare externa studier med andra behandlingar givet skillnader i studieupplägg och patientpopulation ser vi signalen om tumörrespons vid behandling med låg dos i doseskaleringsfas lovande. Tumörrespons är relativt sällsynt vid spridd sjukdom vilket understryker att levermetastaser är svårbehandlade. Befintliga behandlingar har tumörkrympande effekt hos 15 till 20 procent av patienterna i en motsvarande population (exempelvis målstyrd radionukleidterapi).

Prekliniskt "proof of principle" för iTANK

Specifikt vad gäller iTANK presenterade Elicera prekliniska resultat på gen- och cellterapi-konferensen ESGCT i oktober 2021 och PEGS Europe i november 2021. Resultaten visar att iTANK-konceptet kan kombineras med olika typer av CAR-receptorer och att behandling med CAR T-celler förstärkta med NAP förbättrar överlevnad jämfört med en "naken" konventionell CAR-T i modeller för såväl solida tumörer som lymfom. I ett experiment med en cancermodell med mixade CD19-positiva och CD19-negativa tumörer som behandlades med anti-CD19 CAR-T celler, uppvisade den NAP-förstärkta CAR T:n bättre anti-tumör-effekt. Det stöder bolagets hypotes att NAP-CAR-T:n har en ytterligare verkningsmekanism utöver att avdöda de tumörer som CAR-T-behandlingen är riktad mot. Det understryks av att endogena T-celler från möss behandlade med Eliceras CAR T aktiveras när de blandas med CD19-negativa tumörer. En förklaring som ligger nära till hands är att iTANK kan aktivera immunförsvaret "i en andra våg" mot flera tumörantigener som frigörs när tumörceller dör efter den första attacken från CD19-riktade CAR T-celler.

iTANK och onkolytiska virus

iTANK-teknologin har testats i onkolytiska virus i prekliniska modeller för olika typer av tumörer. Studierna påvisade att NAP inte påverkar virusvektorns stabilitet eller förmåga att replikeras och biologiska effekter i form av bland annat ökad infiltration av neutrofiler i tumörvävnad och höjda nivåer av cytokiner. Sist men inte minst tycks NAP-förstärkta virusvektorer förbättra överlevnad jämfört med onkolytiska virus som saknar transgen för NAP.

God rational för ELC-301 i lymfom trots konkurrens

En viktig frågeställning är vad Elicera och ELC-301 kan tillföra till lymfomområdet, som redan är "hemmaplan" för CAR-T-behandlingar.

"Klasskamrat" visar lovande resultat

Förutom att den bär på iTANK skiljer sig ELC-301 från de godkända behandlingarna på marknaden för lymfom då den är riktad mot mål-molekylen CD20. När det gäller monovalenta CAR-T:s (riktade mot ett mål) finns en viss begränsad konkurrens inom anti-CD20. Mustang Bios kandidat MB-106 har visat lovande resultat i en liten doseskaleringsstudie (n= 15) med en tumörrespons hos hela 93 procent av lymfompatienter, varav 67 procent komplett respons. Visserligen utgjordes populationen till stor del av patienter med follikulärt lymfom (en relativt sett mindre aggressiv form). Dock hade dessa genomgått fyra tidigare behandlingslinjer (i median) och sammantaget ger resultaten ett "proof of concept" att behandling mot CD20 är effektivt.

Kliniska resultat för CD19 respektive CD20 CAR-T i lymfom

Projekt	Fas	Patienter	N (patienter)	ORR	CR	DoR (mån.)
Yescarta (anti-CD19)	2	Lymfom	111	82%	54%	8,1
MB-106 (anti-CD20)	1	Lymfom	15	93%	67%	n.a.

Källa: Bolagsinformation. ORR: Andel objektiv tumörrespons. CR: Andel komplett respons. DoR: Varaktighet i respons

Eftersom det är rimligt att anta att huvuddelen av patienterna i studien tidigare fått standardbehandlingen rituximab, tyder resultaten implicit på att resistens mot CD20-antikroppar inte tycks påverka effekt av behandling med anti-CD20 CAR-T.

Sammantaget ger Mustang Bios resultat, i kombination med att ELC-301 är beväpnad med ytterligare en verkningsmekanism med immunförstärkaren iTANK, oss goda förhoppningar inför kommande kliniska studier.

Marknad och konkurrens

Marknaden för cellterapi inom onkologi är av allt att döma i sin linda. Fler behandlingsmål och bredare användning förväntas driva en mycket snabb tillväxt för CAR-T-behandlingar de närmaste åren. Samtidigt hårdnar konkurrensen snabbt.

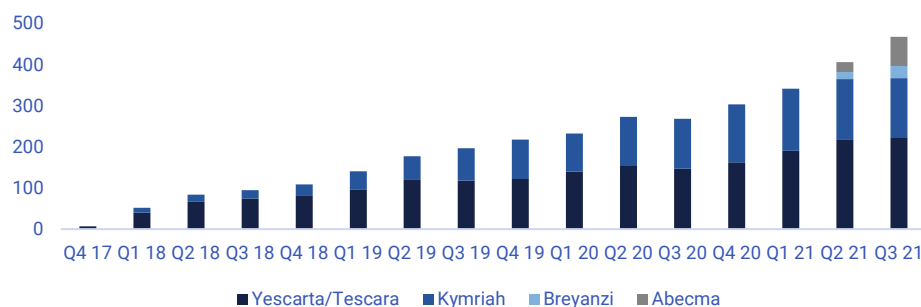
CAR-T gör efterlängtade framsteg

Förväntningar om en ny tillväxtfas för CAR-T

Yescarta och Kymriah har funnits på marknaden sedan 2017 men det dröjde ända till i år innan fler CAR-T-behandlingar nådde marknaden. Abecma som är riktad mot BCMA på B-celler är en noterbar nykomling. Detta då CAR-T med denna behandling kliver in på marknaden för Multipelt Myelom, som kommersiellt sett är klart större än lymfom. Legend Biotech och Janssen har lämnat in ansökan om godkännande till FDA för Cilta-cel för Multipelt Myelom och beslut väntas i februari 2022.

Det finns hopp om att tillväxten nu ska ta fart på allvar och det förekommer prognoser om en marknad på sju till tio miljarder USD redan 2024 (Evaluate Pharma (konsensus) och McKinsey). Även om dessa förväntningar förefaller optimistiska i våra ögon börjar förutsättningarna komma på plats.

CAR-T-behandlingar, försäljning per kvartal (MUSD)



Källa: Bolagsinformation

De CAR-T-behandlingar som finns på marknaden marknadsförs av större läkemedelsbolag som Bristol Myers, Gilead och Novartis. Marknadens struktur är ett resultat av förvärvsaktivitet där Gilead 2017 köpte Kite Pharma, bolaget bakom Yescarta (axi-cel), för 11,9 miljarder USD. Bristol Myers förvärvade 2019 Celgene som ett år tidigare hade köpt Juno Therapeutics för nio miljarder USD. Juno har utvecklat Breyanzi (liso-cel) och varit delutvecklare av Abecma (ide-cel) för lymfom respektive multipelt myelom.

Hög affärsaktivitet

Nedan redovisar vi ett urval av affärer inom CAR-T-området. Beloppen är justerade för att avtalen kan omfatta fler kandidater, och då antar vi i så fall ett snitt per kandidat/projekt. Beloppen är, förutom i undantagsfall, inte lika höga som inom vissa andra "heta" områden inom onkologi (exempelvis antikroppar och antikroppskonjugat) vilket kan bero på att marknaden fortfarande är i sin linda. Det återspeglas också i att många affärer träffas redan i tidig utvecklingsfas. Sammantaget är affärsaktiviteten hög vilket kan bero på att CAR-T-cellsterapi är validerad och att det finns många kinesiska bolag och projekt som är aktiva på området.

Licensaffärer inom CAR-T- området

	Partner	Projekt	Indikation	Fas	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties	
	Collectis*	Pfizer	Allogen CAR-T	Onkologi	Preklinisk	200	20	Ospecificerade
	Collectis	Servier	UCART19	ALL	I	410	38	"Flat low double digit"
	Juno	Celgene	NHL	Preklinisk		1000		Vinstdelning 70/30 Hög ensiffrig till tvåsiffrig
	Kite	Amgen	CAR plattform Autolog+allogen anti-mesothelin	Cancer	Preklinisk	585	60	
	Atata*	Bayer	Solida tumörer	I	335	30	Låga tvåsiffriga	
	Legend Bio-tech	Janssen	LCAR-B38M	Multipelt Myelom	CFDA BLA granskning		350	Vinstdelning 50/50
	Fate Therapeutics	Janssen	iPSC stamcellsplattform	Onkologi	Preklinisk	3100	100	Tvåsiffriga
	Adaptimmune*	Astellas	-"	Onkologi	Preklinisk	356	25	medel ensiffriga till tvåsiffriga
Median					383	49		

Källa: Bolagsinformation. * Uppskattat medelvärde per projekt

Många affärer handlar om att komma åt en teknologi, exempelvis geneditering, snarare än ett långt framskjutet projekt. Geneditering, som CRISPR, har användningsområde inom allogena terapier för att minska bortstötning när donerade T-celler transplanteras in i patienten.

Licensaffärer rörande teknologi

Licensgivare	Partner	Projekt	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties
Transposagen	Janssen	Piggybac geneditering	292	Ospecificerad	Ospecificerade
Alpine Immune Systems	Kite Pharma	Teknologi för att stärka immunsvar	535	5	Låga ensiffriga
Caribou	Abbvie	CRISPR geneditering	340	40	Ospecificerade
Noile-Immune	Adaptimmune	PRIME	312		Medel ensiffriga
Noile-Immune	Legend Biotech	PRIME	70		Medel ensiffriga
Median			312	23	

Källa: Bolagsinformation

Japanska **Noile-Immune** har utvecklat en teknologi kallad PRIME (Proliferation-Inducing and Migration-Enhancing) för att förstärka immunrespons med immunoterapi, i synnerhet i solida tumörer. I PRIME är CAR-T-cellerna programmerade att uttrycka IL-7 och CCL19, proteiner som reglerar immunförsvaret och som normalt återfinns i lymfan. IL-7 stimulerar tillväxt av T-celler och CCL19 driver migration av T-celler och antigenpresenterande celler. Noile-Immune samarbetar med en rad läkemedels- och bioteknikföretag som Takeda, Adaptimmune, Autolus och Legend Biotech och Takeda har varit delägare sedan tidigt. Även om PRIME använder andra immunstimulerande faktorer är det en möjlig referens för iTANK. En klinisk fas I-studie med PRIME teknologi i solida tumörer pågår i samarbete med Takeda.

Trots bakslag finns intresse för onkolytiska virus

Hittills har vare sig den kliniska eller kommersiella utvecklingen av onkolytiska virus levt upp till de initiala förväntningarna. Herpes simplex-viruset T-VEC är godkänt för behandling i återkommande melanom efter kirurgi men har inte demonstrerat förbättrad överlevnad. En utmaning är att behandlingen har begränsad systemisk effekt på tumörer där T-VEC inte har injicerats trots att den är beväpnad med immunstimulerande GM-CSF. Konkurrensen inom melanom är därtill stor då det är "hemmaplan" för checkpointhämmarna. Försäljningen är av allt att döma blygsam och särredovisas inte av tillverkaren Amgen.

Givet verkningsmekanismen har det spekulerats om kombinationsmöjligheter med checkpointhämmare, i syfte att öka infiltrationen av T-celler i tumörer för att göra dem "heta" och därmed mer mottagliga för denna typ av immunoterapi. Prekliniska och tidiga kliniska resultat har varit lovande. T-VEC har utvärderats som kombinationsterapi med Keytruda i malignt melanom i en fas III-studie, men ingen signifikant förbättring i vare sig progressionsfri överlevnad eller total överlevnad kunde påvisas, och studien avbröts i förtid.

Trots en mycket blygsam marknad och motgångar i klinisk utveckling finns det fortfarande ett intresse för området, även om aktiviteten inte är överväldigande stor. De senaste åren har framför allt japanska bolag visat intresse för området i form av två iögonfallande affärer.

Licensaffärer onkolytiska virus

Licensgivare	Partner	Projekt	Fas	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties	Datum
Kalivir Immunotherapeutics	Astellas	VET2-L2	Prekliniskt	363	56	Ospecificerad	2020-12-07
Turnstone Biologics	Takeda	Flt3xCTLA4xIL-12	Prekliniskt	1020	120	Vinstdelning 50/50	2019-12-19

Källa: Bolagsinformation

Samarbetet mellan Takeda och Turnstone är en intressant referens med tanke på att projektet omfattar ett onkolytiskt virus som kodar för immunaktiverande proteiner.

Listade branschkollegor

Nedan redovisar vi värdering av ett antal listade cell- och generapibolag i tidig klinisk utvecklingsfas. Flertalet är inriktade mot onkologi.

Antaganden om toppförsäljning ELC-100

Bolag	EV (MSEK)	Fas
Active Biotech AB (publ)	219	2
Autolus Therapeutics plc	2 780	2
CombiGene AB (publ)	171	Prekl
Idogen AB (publ)	17	Prekl
Immunicum AB (publ)	842	2
Mustang Bio, Inc.	683	1
Poseida Therapeutics, Inc.	2 645	1
Transgene SA	2 381	2
Median	762	
Elicera	51,8	

Källa: S&P Capital IQ och Carlsquare prognoser

Jämfört med andra bolag i sektorn så framstår värderingen av Elicera som mycket låg räknat på Enterprise Value. Vi tror att en viktig anledning är att bolaget är oupptäckt och att det ännu inte finns någon klinisk evidens för CAR-T-projekten att visa upp. De internationella konkurrenterna ovan har också investerat i egen tillverkningskapacitet, har generellt större projektportföljer och även betydligt större organisationer till förfogande.

CAR-T-bolag

Autolus Therapeutics

Ett brittiskt bolag som liksom namnet antyder utvecklar autologa CAR-T-cellsterapier. Autolus har två CAR-Ts i klinisk utveckling, båda i leukemi, varav det ledande projektet Obe-cel utvärderas i en potentiellt pivotal studie. Obe-cel är designad för att minska risken för cytokinstorm.

Mustang Bio

Mustang Bio är en av de tydligaste konkurrenterna till Elicera. Bolaget har ett nära samarbete med akademien och utvecklar CAR-Ts mot såväl CD20 som IL13R α 2. Tidiga resultat i lymfom och glioblastom är lovande. Aktien har utvecklats dåligt sannolikt beroende på oro kring orelaterade genterapiprojekt.

Poseida Therapeutics

Ett innovativt bolag som utvecklar flera olika teknologier för att förbättra CAR-T-cellsterapier och genterapi. Klinisk utveckling pågår i såväl Multipelt Myelom som prostatacancer.

Andra bolag

Active Biotech

Israeliska NeoTx, som samarbetar med svenska Active Biotech, utvecklar en immunterapi (fusionsproteinet naptumomab) för cancer baserade på bakteriella superantigen (SEA från stafylokockerbakterier) för en starkare immunrespons. Naptumomabs verkningsmekanism skiljer sig från iTANK bland annat då den är riktad mot ett fördefinierat specifikt tumör-associerat antigen (5T4). Naptumomab utvecklas kliniskt i kombination med PD-L1-antikroppen durvalumab och cellgifter och preklinisk utveckling rörande en kombination med CAR-T pågår.

CombiGene

Combigene utvecklar genterapibehandlingar för epilepsi och sällsynta sjukdomar. Tidigare i höst träffades ett licensavtal med Spark Therapeutics rörande CG01 värt upp till 328 MUSD.

Idogen

Idogen utvecklar tolerogena cellterapi med fokus på hemofili och organtransplantation.

Immunicum

Immunicum utvecklar cellterapi för onkologi baserade på dendritiska celler och har två kandidater i fas II. Bolaget gick i början av året samman med nederländska DC Prime.

Finansiell historik och Carlsquare prognoser

Historiskt har Eliceras kostnader varit mycket låga till följd av forskningsstöd. Vi bedömer att bolagets aktiviteter är finansierade för cirka två år framöver. CAR-T-området är i snabb utveckling vilket kan gynna Elicera och vi räknar med att projekten kan licensieras ut efter genomförda fas I/II-studier. Vi ser en möjlig blockbusterpotential.

Prognoser för intäkter och lönsamhet

Förväntade finansieringskällor behöver kompletteras

Fokus för den operativa verksamheten ligger på att slutföra produktion och förberedelser för att ansöka om start av kliniska studier för ELC-301 under andra halvåret 2022. Därtill har Elicera beställt virusvektorer för produktion av ELC-401 från kontraktstillverkaren BioNTech. Under det närmaste året ska även fas I-delen av studien i neuroendokrina tumörer slutföras. Den delen av studien finansieras i huvudsak externt (stiftelsen Victory NET).

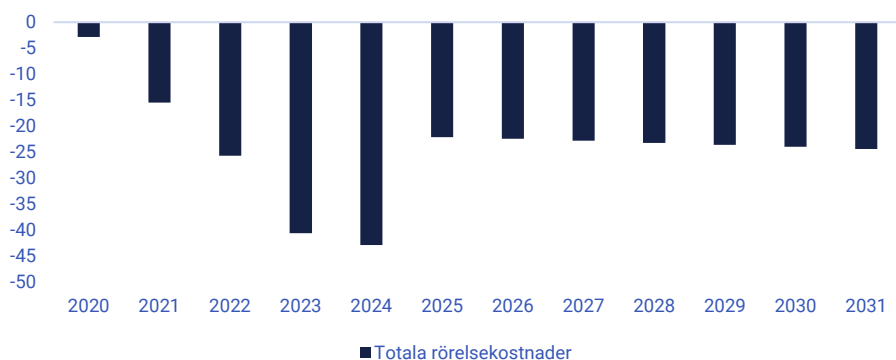
Under årets första nio månader har kostnaderna ökat jämfört med motsvarande period 2020 men ligger alltså på en ganska blygsam nivå (knappt 11 MSEK jämfört med 232 TSEK). Per den 30 september uppgick kassan till 53 MSEK.

Forskningen bakom Eliceras läkemedelskandidater har till stor del finansierats genom anslag från exempelvis Cancerfonden och Sjöbergsstiftelsen. Under 2019 och 2020 har Magnus Essand erhållit stöd på 4,5 MSEK respektive 6 MSEK för utvecklingen av ELC-401 mot glioblastom. Även ELC-301-projektet finansieras delvis av stöd på 10 MSEK från Cancerfonden.

Mot bakgrund av finansiering via forskningsstöd så bedömer vi att kostnaderna kommer att drivas av kommande kliniska studier. Därför spår vi en successiv men tydlig kostnadsökning under 2022 till 2023. I prospektet indikerar Elicera en kostnad för vidareutveckling av CAR-T programmen på omkring 20 MSEK.

Vi antar att ny finansiering kommer att krävas under andra halvan av 2023. Om utestående teckningsoptioner TO1 utnyttjas i hög grad (teckningsperiod i november 2022) kan kapitalbehovet fördröjas ytterligare.

Kostnadsprognoser (MSEK)



Vi räknar med utlicensiering av projekt 2025 och därefter en flack kostnadsutveckling

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Projektantaganden

ELC-100

Den enda referensen på marknaden för onkolytiska virus är Imlygic där kostnad varierar beroende på dosering. Vi uppskattar ett listpris på cirka 69 000 USD i USA. En mer effektiv behandling än Imlygic kan förmodligen prissättas högre. Ett högre värde per behandling än Imlygic kan också motiveras av att ELC-100 troligen kan erhålla särlekemedelsstatus inom neuroendokrina tumörer med levermetastaser. Vi använder ett antagande om 100 000 USD (netto) i USA och hälften i Europa.

Om vi utgår från en prevalens av neuroendokrina tumörer på 35 per 100 000 motsvarar det uppåt 300 000 drabbade i USA och Europa. Vi antar att AdVince indikeras för behandling av levermetastaser vid neuroendokrina buktumörer (GEP-NET). Andelen med GEP-NET uppskattas till 60 procent och omkring 27 procent av dessa får i sin tur levermetastaser varav cirka 30 procent kan behandlas med kirurgi (Frilling, A. "Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases", *Lancet Oncology*, 2014). Med dessa justeringar ser vi en adresserbar marknad på omkring 34 000 i Europa och USA som får palliativ vård.

Vi räknar med att ELC-100 får en penetration på uppåt tio procent som en behandling i andra linjen (första linjens behandling med exempelvis radionukleider resulterar redan i relativt god överlevnad). Vi använder ett relativt konservativt antagande då det ännu finns begränsat med kliniska data från projektet.

Antaganden om toppförsäljning ELC-100

2035P	USA	Europa	Totalt
Prevalens NET	115932	181199	297131
Andel GEP-NET	60%	60%	
Levermetastaser	27%	27%	
Leverkirurgi	30%	30%	
Palliativ vård	13147	20548	33695
Andra linjen	43%	43%	
ELC-100 marknadsandel	23%	23%	
ELC-100 patienter	1268	1981	3249
Försäljning, MUSD	127	99	226

Källa: Frilling (2014)

En viktig fråga är om ELC-100 ska kombineras med systemiska behandlingar och i så fall vilka. Exempelvis har checkpointhämmare som monoterapi inte övertygat i kliniska studier i neuroendokrina tumörer. Det finns dock en teoretisk rationalitet i att kombinera onkolytiska virus med checkpointhämmare i syfte att både kunna aktivera T-celler och samtidigt bryta tumörers tolerans mot aktiverade T-celler.

ELC-201

Vi inkluderar inte ELC-201 i våra prognoser eller vår värdering mot bakgrund av att projektet är i tidig utvecklingsfas och då verkningmekanismen inte är presenterad förutom att iTANK kommer att ingå.

ELC-301

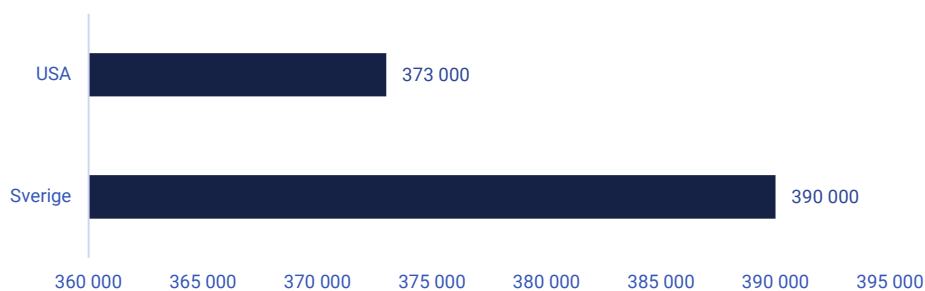
Vi utgår från att ELC-301 i första hand kommer att utvärderas i och eventuellt godkännas för CAR-T-naiva patienter som fått minst två systemiska terapier innan. Det vill säga, samma indikation som i dagsläget gäller för Yescarta. På sikt kan indikationen utvidgas till patienter i tidigare behandlingslinjer. Som nämnts förväntas Gilead och Bristol Myers inom kort söka godkännande för Yescarta respektive Breyanzi i andra linjens behandling. Det motsvarar en större kommersiell potential men kräver större kontrollerade studier eftersom det redan finns standardbehandling.

Om en stor andel patienter i framtiden får CAR-T behandling redan i andra linjen, kan det påverka möjligheterna i tredje linjen. En viktig frågeställning är om en och samma patient bör få ytterligare CAR-T-behandling vid ett återfall efter en första CAR T-behandling. Enligt de få (och små) studier som utförts finns tecken på behandlingsfördelar vid återbehandling men ingen stark evidens. Det finns ännu inga riktlinjer om återbehandling men den höga behandlingskosten kan vara en begränsande faktor. De tre CAR-T-behandlingarna som idag är godkända för behandling av lymfom är inriktade mot samma antigen, CD19. Ungefär hälften av patienterna som behandlas med anti-CD19 får återfall. En möjlig väg framåt är därför att behandla dessa patienter med CAR-T:s som är riktade mot andra mål, exempelvis CD20 som för ELC-301.

Sammantaget är det mot bakgrund av en allttjämt rörlig konkurrenssituation oklart när ELC-301 kommer att sättas in och vilken marknadsandel som skulle kunna vara rimlig. En vanlig bedömning är att omkring 40 procent av alla patienter med B-cellslymfom i sent skede (relapserande eller refraktär sjukdom i andra linjen eller senare) skulle kunna vara aktuella för CAR-T-behandling. Om vi antar att ELC-301 kan ta 15 procent av den marknadspotentialen skulle det motsvara 1 500 patienter årligen i USA, Europa och Japan sammantaget.

CAR-T-behandlingar prissätts mycket högt vilket motiveras med att det är en engångsbehandling, påvisad effekt i svårbehandlade patienter, att det är små patientgrupper i sällsynta sjukdomar som adresseras och inte minst en hög tillverkningskostnad. Listpriset för Yescarta är 373 000 USD i USA. Listpriser i Europa förefaller inte skilja sig från vad som gäller i USA, även om tillverkarna använder olika prisstrategier i olika europeiska länder. Exempelvis kan ersättningen vara kopplad till behandlingssvar.

Prissättning av CAR-T-behandlingen Yescarta (USD)



Källa: Bolagsinformation och TLV

Antar vi ett nettopris (efter rabatt) på 320 000 USD i genomsnitt motsvarar det en toppförsäljning på 470 MUSD (vid femton procents marknadsandel).

ELC-401

GBM är en väldigt utmanande indikation att behandla, men samtidigt en betydande möjlighet för det projekt som når ända fram. Uppdaterade kliniska resultat från konkurrentprojektet MB-101, som är inriktad mot samma mål, kan skänka ytterligare ljus åt möjligheterna för ELC-401. Vi antar att ELC-401 kommer att användas som behandling i andra linjen efter återfall efter cellgifts- och strålbehandling +/- kirurgi och nå en penetration på ungefär tio procent av antalet glioblastomfall eller 3 400 årligen. Om vi antar samma prissättning som för ELC-301 motsvarar det en blockbusterpotential.

Teknologiplattformen

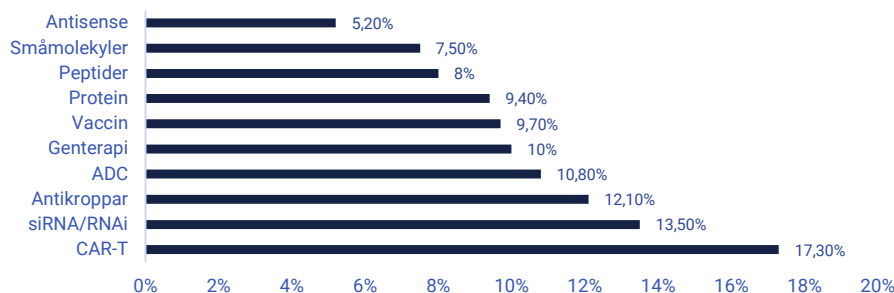
iTANK har breda användningsmöjligheter och är inte kopplad till någon specifik form av immunterapi. Det finns därför möjlighet att licensiera ut teknologin till externa projekt. Inom CAR-T-området är denna samarbetsform populär när större aktörer kompletterar verktyglådan och japanska Noile-Immune har som nämnts träffat flera avtal rörande immunförstärkaren PRIME.

Vi ser dock en möjlig utmaning i att försöka licensiera ut användning av iTANK samtidigt som teknologin används i interna projekt med målet att träffa separata partnersamarbeten även för dessa. Svårigheter att avgränsa rättigheter kan minska möjligheterna. Tills vidare inkluderar vi därför inga nya projekt från teknologin i våra prognoser eller åsätter iTANK-plattformen något separat värde.

Sannolikhet till marknad

Baserat på statistik om läkemedelsutveckling bedöms sannolikheten att nå marknaden vara 7,9 procent för ett genomsnittligt läkemedelsprojekt i fas I. För onkologi är motsvarande sannolikhet 5,4 procent ("Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020", Bio/Informa Pharma/QLS). Faktorer som påverkar möjligheterna är indikation, mål molekyl och modalitet. Exempelvis är hematologi ett indikationsområde där det historiskt varit förhållandevis lättare att nå framgång i klinisk utveckling. CAR-T som angreppssätt är också relativt sett framgångsrikt jämfört med exempelvis antikroppar och småmolekyler. Allt annat lika ger det goda förutsättningar i synnerhet för ELC-301. Det återspeglar i att vi antar en ganska hög sannolikhet för godkännande för detta projekt.

Sannolikhet till godkännande från Fas I, per modalitet



Källa: Bio/Informa Pharma/QLS

Vi är i gengäld mer försiktiga rörande ELC-100 och ELC-401. Vi har ingen statistik för neuroendokrina tumörer respektive glioblastom men det är båda utmanande indikationer för läkemedelsutveckling. Onkolytiska virus som modalitet har fortfarande mycket att bevisa vad gäller att nå framgång i klinisk utveckling eftersom endast ett projekt har blivit godkänt.

Antaganden sannolikhet till marknad

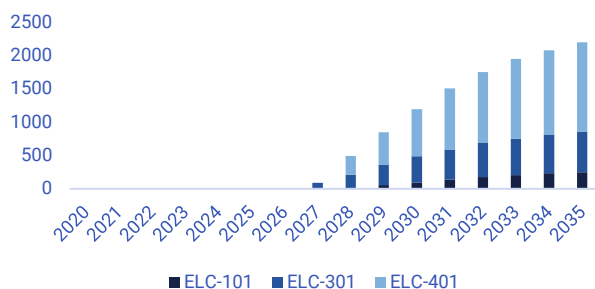
Projekt	Indikation	Prekl.	Fas I	Fas II	Fas III	NDA	LOA
ELC-100	GEP-NET	100%	75%	25%	50%	92%	9%
ELC-301	Lymfom	75%	44%	59%	67%	100%	13%
ELC-401	Glioblastom	50%	50%	25%	50%	92%	3%

Källa: Carlsquare LOA: Sannolikhet till lansering

Våra prognoser bygger på utlicensiering 2025

För våra intäktsantaganden antar vi att såväl ELC-100 som CAR-T-projekten utlicensieras 2025 efter att kliniskt "proof of concept" har uppnåtts. Som ovan nämnts bedömer vi att potentialen är störst för ELC-401 med tanke på det stora medicinska behovet och liten konkurrens på området. I våra riskjusterade prognoser väger emellertid lymfomprojektet ELC-301 tyngre.

Prognos royaltointäkter (MSEK)



Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Prognos royalty- och milstolpesintäkter, riskjusterade (MSEK)



Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Vi har antagit licensaffärer värda upp till 400 MUSD vardera för CAR-T-projekten. Detta är i linje med median av det urval av licensaffärer som vi sammanställt ovan. Vi räknar med en upfrontbetalning på tio procent och en royaltysats om 15 procent.

För ELC-100 antar vi ett lägre värde på en licensaffär, 250 MUSD. Vi har endast spårat några få licensaffärer inom området där beloppen faktiskt har redovisats. ELC-100 är också en jämförelsevis "enkel" design av ett onkolytiskt virus som inte bär på några transgener. Vår bedömning kan ändras i en mer optimistisk riktning om resultat från den pågående kliniska studien skulle indikera en tydlig behandlingsfördel jämfört med vad som historiskt har observerats för dagens standardbehandlingar.

Värdering

Motiverat värde 13 kronor i ett basscenario

Bredning av portfölj och finansiell ställning ger värderingsstöd

Vår värdering i ett basscenario bygger på de försäljningsantaganden som vi beskrivit i prognosavsnittet ovan. Vi har använt oss av en riskjusterad DCF-värdering, enligt nedan. Riskjusteringen är baserad på utvecklingsrisker som vi tagit upp nedan, där vi räknar med sannolikheter att nå marknad på mellan tre och tretton procent med störst riskjustering för solida tumörer. I vår modell har vi använt en diskonteringsränta på 14,6 procent. Detta baserat på en riskfri ränta på 0,3 procent, ett betavärde på 1 och en riskpremie på 14,2 procent. Den senare bygger på PwC:s *Riskpremiestudien 2021* och utgörs av en marknadsriskpremie på 6,7 procent, ett storleksbaserat tillägg på 4,2 procent och en bolagsspecifik premie på 3,4 procent.

Vi beräknar ett rörelsevärde på knappt 250 MSEK. Vi har räknat med utspädning till följd av ett väntat finansieringsbehov på cirka två års sikt. Vi har här preliminärt räknat med en emissionskurs på åtta kronor, samma som i listningsemissionen. Vi har inte räknat med att utestående teckningsoptioner kommer att utnyttjas eftersom dessa är "out-of-the-money". Sammantaget blir ett motiverat värde cirka 13 kronor per aktie.

Sammanställning Sum-of-the-parts-värdering, basscenario, MSEK

Projekt	Indikation	LOA*, %	Royalty, %	Peak Sales, MUSD	Lansering	rNPV, MSEK
ELC-301	NHL	13,0%	15,0%	470	2028	279
ELC-401	Glioblastom	2,9%	15,0%	1 080	2028	102
ELC-100	Neuroendokrina tumörer	8,6%	15,0%	230	2030	82
Teknologivärde						462
Overhead och skatter						-212
EV						250
Nettokassa (21'Q4P)						49
Motiverat värde						299
Antal aktier, milj.						19,8
Per aktie, SEK						15,1
Antagen finansiering						61
Aktieägarvärde efter finansiering						360
Antal aktier efter utspädning, milj.						27,9
Motiverat värde per aktie, SEK						12,9

Källa: Carlsquare *LOA: Sannolikhet till lansering

Värderingsintervall

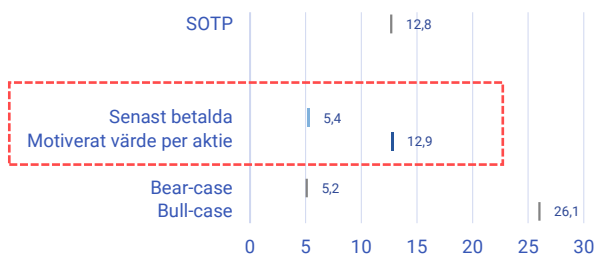
I ett **optimistiskt bullscenario** räknar vi med att

- Elicera träffar ett teknologijavtal för iTANK för utveckling av ett prekliniskt projekt. Vi antar en affär värd upp till 300 MUSD plus fem procent royalties på framtida försäljning och en upfrontbetalning på 15 MUSD.
- Vi räknar vidare med att fas I-delen i den pågående kliniska studien med ELC-100 slutförs framgångsrikt
- ELC-301 går in i klinisk fas.
- Teckningsoptionerna T01 utnyttjas fullt ut och ingen ytterligare finansiering krävs inom överskådlig framtid
- Vi sänker diskonteringsräntan till 13 procent.

Vi beräknar ett motiverat värde om 575 MSEK eller omkring 26 kronor per aktie efter utspädning.

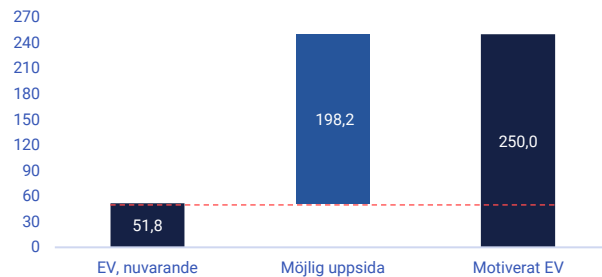
I ett **försiktigt Bear scenario** avslutas både ELC-100 och ELC-301 efter motgångar i tidig klinisk utveckling. Vi beräknar ett motiverat värde om drygt fem kronor efter utspädning.

Motiverat värde inom ett intervall, SEK



Källa: Carlsquare prognoser

Visualisering marknadsvärde, basscenario (MSEK)



Källa: Carlsquare prognoser

Nyckeltal och räkenskaper

Resultaträkning, kvartalsbasis (MSEK)

	2021, kv1	2021, kv2	2021, kv3	2021, kv4	2022, kv1	2022, kv2
Nettoomsättning	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Totala intäkter	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Bruttoresultat	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Totala rörelsekostnader	-2,4	-1,8	-6,8	-4,5	-4,7	-7,3
EBIT	-2,4	-1,8	-6,8	-4,5	-4,7	-7,3
EBITDA	-2,4	-1,8	-6,8	-4,5	-4,7	-7,3
EBT	-2,4	-1,8	-6,8	-4,5	-4,7	-7,3
Resultat per aktie	-0,20	-0,35	-0,34	-0,23	-0,24	-0,37

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Resultaträkning (MSEK)

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nettoomsättning	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	134,9
Över rörelseintäkter	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Totala intäkter	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	134,9
Handelsvaror	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Bruttoresultat	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	134,9
Just. bruttoresultat	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	134,9
Övriga externa kostnader	-1,8	-11,2	-18,7	-30,0	-28,5	-3,7
Personalkostnader	-1,0	-4,2	-6,9	-10,6	-14,4	-18,3
Av- och nedskrivningar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Övriga rörelsekostnader	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Totala rörelsekostnader	-2,8	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	-22,1
EBIT	-2,9	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
EBITDA	-2,8	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
Finansnetto	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EBT	-2,9	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
Skatt	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Periodens resultat	-2,9	-15,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
Resultat per aktie	-0,3	-1,1	-1,3	-1,7	-1,5	4,0

Tillväxt	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nettoomsättning	NA	NaN	NaN	NaN	NaN	#DIV/0!
Totala intäkter	NA	#DIV/0!	-100%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Bruttoresultat	NA	#DIV/0!	-100%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Just. bruttoresultat	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
EBIT	NA	-440%	-66%	-58%	-6%	363%
EBITDA	NA	-449%	-66%	-58%	-6%	363%
EBT	NA	-428%	-66%	-58%	-6%	363%
Periodens resultat	NA	-428%	-66%	-58%	-6%	363%
Resultat per aktie	NA	-514%	-16%	-35%	12%	363%

Marginaler	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Bruttomarginal	#DIV/0!	100,0%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	100,0%
Just. bruttomarginal	NaN	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	100,0%
EBIT-marginal	#DIV/0!	14590255,6%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	83,6%
EBITDA-marginal	#DIV/0!	14582754,1%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	83,7%
Vinstmarginal	#DIV/0!	14591269,7%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	83,6%

*Just. bruttoresultat = nettoomsättning reducerat med handelsvaror

**Just. bruttomarginal = Nettoomsättning reducerat med handelsvaror, dividerat med nettoomsättning

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Balansräkning (MSEK)

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
TILLGÅNGAR						
Immateriella anläggningstillgångar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Materiella anläggningstillgångar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Finansiella anläggningstillgångar	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Summa anläggningstillgångar	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6
Varulager	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Kundfordringar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Övriga kortsiktiga fordringar	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Kassa och bank	11,6	49,4	23,7	44,3	1,4	114,2
Summa omsättningstillgångar	12,1	49,4	23,7	44,3	1,4	114,2
Summa tillgångar	12,5	49,9	24,2	44,8	2,0	114,7
EGET KAPITAL						
Summa eget kapital	10,1	49,9	24,3	44,8	2,0	114,8
SKULDER						
Skulder till kreditinstitut	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Summa långfristiga skulder	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Skulder till kreditinstitut	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Leverantörsskulder	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Övriga skulder	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Summa kortfristiga skulder	2,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Summa eget kapital och skulder	12,5	49,9	24,3	44,8	2,0	114,8
Likviditet	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Current ratio	5,1	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Cash ratio	4,9	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Belåning och soliditet	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nettoskuld(-)/Nettokassa(+)	11,6	49,4	23,7	44,3	1,4	114,2
Nettoskuld/EBITDA	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.
Nettoskuld/EK	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.
Skuld/EK	23%	0%	0%	0%	0%	0%
Soliditet	124%	100%	100%	100%	99%	100%
Belåning och soliditet	2020	2021	2022	2023	2024	2025
ROA	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	98,3%
ROE	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	98,3%
ROIC	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	78,1%

Källa: Bolagsinformation Carlsquare prognoser

Kassaflöde (MSEK)

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
KF löpande verksamhet	-13,3	-14,5	-25,6	-40,5	-42,8	112,8
KF investeringsverksamhet	-1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1
KF finansieringsverksamhet	19,5	55,1	0,0	61,1	0,0	0,0
Periodens kassaflöde	3,5	37,8	-25,6	20,6	-42,8	112,7
Likvida medel, BoP	8,4	11,9	49,7	24,1	44,6	1,8
Likvida medel, EoP	11,9	49,7	24,1	44,6	1,8	114,5
Nyckeltal	2020	2021	2022	2023	2024	2025
KF löpande verksamhet/Nettoomsättning	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0,8
KF löpande verksamhet/Summa tillgångar	-1,1	-0,3	-1,1	-0,9	-22,0	1,0
Utdelning per aktie (kr)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Friskrivning

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

Innehållet får inte kopieras, reproduceras eller distribueras till annan person utan skriftligt godkännande av Carlsquare. Carlsquare ska inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys. Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

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

Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal Carlsquare för analystäckning. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning.

Carlsquare kan eller kan inte ha ett ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Carlsquare värdesätter säkerställandet av objektivitet och oberoende, och har för detta upprättat rutiner för hantering av intressekonflikter.

Analytikerna Niklas Elmhammer och Ulf Boberg äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.