

Påfylld kassa och redo för fas II

Särläkemedel i fas II

Cereno Scientific AB grundades 2012 med avstamp i utvecklingen av valproinsyra (VPA) för behandling av kardiovaskulära sjukdomar (CVD). Det utmynnade i läkemedelskandidaten CS1 som är en ny avancerad formulering av VPA. Efter att FDA i september godkände studieprotokollet genomför nu Cereno en fas II-studie i en ny patientgrupp, pulmonell arteriell hypertension (PAH). Vi ser både en tydlig vetenskaplig rational och strategiska fördelar för Cereno att fokusera på just den här patientgruppen med läkemedelskandidaten CS1. Cereno har dessutom erhållit särläkemedelsstatus för CS1 (ODD eller orphan drug designation) som beviljades av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i mars 2020, vilket bland annat kan ge bolaget sju års marknadsexklusivitet i USA.

Attraktiv marknad med stora medicinska behov

Det finns ett stort behov av nya behandlingar som kan förbättra och eventuellt förlänga livet för patienter som är drabbade av PAH. Även om det är en sällsynt sjukdom medför den allvarliga konsekvenser för patienterna, och priset för de behandlingar som finns idag och som endast lindrar symptomen är höga. Vid ett potentiellt godkännande av CS1 för PAH runt år 2027 ser vi en försäljningspotential på 450 miljoner dollar globalt. Vår analys grundar sig i möjligheten för Cereno som redan har en fot i USA att på egen hand marknadsföra CS1 för specialistindikationen PAH i USA. En annan möjlighet är att bolaget blir uppköpt av ett större bolag med fokus inom kardiovaskulära sjukdomar.

Inleder bevakning med riktkurs 6,24 kronor

Cerenos aktie, som är noterad på Spotlight Stock Market, har under 2021 lyft från att ha legat runt 2 kronor till att nu pendla mellan 4 och 5 kronor. Lyftet kom framför allt under maj när bolaget bland annat kommunicerade utvidgade samarbeten med University of Michigan för att ta de båda prekliniska substanserna CS014 och CS585 in i kliniska fas I-studier 2023. Vår analys landar på ett värde på 6,24 kronor per aktie, baserat på ett förväntat kassaflöde från CS1 inom indikationen PAH med 21% sannolikhet. Vi har inte räknat in värdet av eventuell utveckling av CS1 inom andra indikationer eller de prekliniska programmen i värdet, dessa ser vi som framtida möjliga uppsidor.

UPPDRAGSANALYS

Cereno Scientific

Initieringsanalys

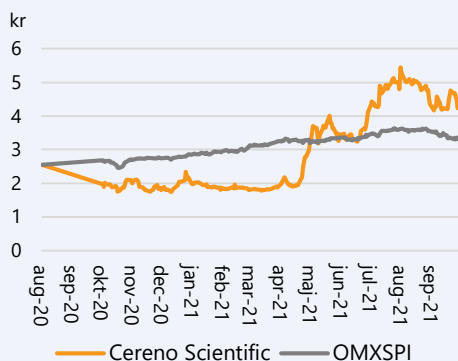
Datum 12 oktober 2021
Analytiker Katarina Jansson

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Catharina Bäärnhielm
Vd Sten R. Sörensen
Noteringsår 2016
Listning Spotlight Stock Market
Ticker CRNO
Aktiekurs 4,23
Antal aktier, milj. 105,3
Börsvärde, mkr 445
Nettokassa, mkr 122

Webbplats www.cerenoscientific.se

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2019	2020	2021p	2022p
Omsättning	0	0	0	0
Resultat f. skatt	- 15	- 16	- 20	- 30
Nettoresultat	- 15	- 16	- 20	- 30
Vinst per aktie	- 0.1kr	- 0.2 kr	- 0.2 kr	- 0.3 kr
Utd. per aktie	0.0 kr	0.0 kr	0.0 kr	0.0 kr
Omsättningstillväxt				
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	26	66	111	146
Emission	60	59	95	95
P/e-tal	neg	neg	neg	neg
Direktavkastning	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Källa: Cereno, Analysguiden

Investeringstes

Epigenetisk mekanism för hjärt-kärlsjukdomar

Cereno bryter ny mark med att utveckla en epigenetisk behandling, en mekanism som är välkänd inom cancer, för kardiovaskulära sjukdomar (CVD). Specifikt fokuserar bolaget att i första steget få CS1 till marknaden för patienter med den sällsynta och allvarliga sjukdomen pulmonell arteriell hypertension (PAH).

Fokus på sällsynt sjukdom ger fördelar

CS1 är Cerenos första substans i klinisk utveckling, en molekyl med en epigenetisk mekanism som förväntas ha en sjukdomsmodifierande effekt på kardiovaskulära sjukdomar. Den första sjukdomen Cereno fokuserar på för utveckling av CS1 är den sällsynta och allvarliga sjukdomen PAH. Det är en god strategi att börja med en mer sällsynt indikation, där finns både regulatoriska och marknadsmissiga fördelar.

Samarbete med Abbott inför start av fas II

Inför starten av fas II-studien har Cereno ingått ett viktigt samarbetsavtal med amerikanska medicinteknikjätten Abbott som tillhandahåller sitt CardioMEMS™ HF-system för att kunna bevaka blodtrycket i lungartärerna. Samarbetet med Abbott stärker förtroendet för Cerenos utvecklingsprogram, utöver att tekniken även innebär kostnadsbesparingar.

Stark finansiell ställning efter optionslösen

Cereno emitterade under förra året teckningsoptioner (TO1) som nu i september tecknades till 97% och gav bolaget ett tillskott på 95 MSEK före kostnader. Detta ger bolaget möjlighet att nu till fullo fokusera på att starta fas II-programmet och även driva fram sina prekliniska projekt till klinisk fas.

Intressant pipeline inom kardiovaskulära sjukdomar

Utöver CS1 bygger Cereno även en pipeline av ytterligare spännande substanser med potential inom kardiovaskulära sjukdomar. Förutom CS014 som också har en epigenetisk mekanism, har Cereno en exklusiv option att licensiera CS585 från University of Michigan, som även driver den prekliniska utvecklingen av dessa substanser fram till start av fas I.

Verksamheten

Cereno Scientific AB grundades 2012 med avstamp i utvecklingen av valproinsyra (VPA) för behandling av kardiovaskulära sjukdomar (CVD). Det utmynnade i läkemedelskandidaten CS1 som är en ny avancerad formulering av VPA. 2016 noterades Cereno på Spotlight Stock Market.

Bolaget har nu vidareutvecklat sin strategi och utvecklar fler innovativa behandlingar i vanliga och sällsynta kardiovaskulära sjukdomar.

Cerenos huvudkontor är baserat i AstraZenecas BioVentureHub i Göteborg men har en global närvaro med dotterbolag i USA och ett nära samarbete med University of Michigan för sina prekliniska projekt.

Cerenos globala närvaro

Huvudkontor i Göteborg och dotterbolag i Boston



Dotterbolag i USA

Under 2020 tog Cereno ett strategiskt steg genom att starta ett dotterbolag i USA. Bolaget hade sedan tidigare ett nära forskningssamarbete med University of Michigan och stärkte nu möjligheterna för ytterligare läkemedelsutveckling och finansiering i USA.

USA kommer även att vara en strategiskt viktig marknad för CS1. Försäljningen av läkemedel för PAH i USA utgör ca 75% av den globala PAH marknaden.¹ Det strategiska beslutet att bygga närvaro i USA i kombination med att PAH är ett specialistläkemedel med en signifikant marknad, skulle kunna vara en möjlighet att bygga en specialistfokuserad marknadsorganisation i USA och själva sälja CS1 på den amerikanska marknaden.

Samarbeten är en nyckel för Cereno

Cereno driver verksamheten till stor del genom samarbeten med specialister och specialiserade bolag. Utvecklingen av den innovativa

¹ GlobalData

formuleringen av CS1 gjordes bland annat i samarbete med Galenica. Fas II-studien på indikationen PAH genomförs med Worldwide Clinical Trials som är ett välrenommerat CRO för kliniska studier. I augusti meddelade Ceren att de ingått ett avtal med Abbot för att använda deras monitoreringsenhet för att mäta lungtrycket hos patienter i fas II-studien med CS1.

Under 2020 inledde Ceren ett samarbete med University of Michigan för att undersöka anti-trombotiska egenskaper med Cerenos HDAC-hämmare CS014. Det är ett samarbete som verkar ha burit frukt då det förlängdes under våren 2021 samtidigt som ytterligare ett program inom kardiovaskulära sjukdomar benämnt CS585 kontrakterades med universitetet. Dessutom har Ceren lyckats knyta Dr Michael Holinstat till sig som Director of Translational Research.

CS014 licensierades från Emeriti Bio AB under 2019 och för CS585 har Ceren ingått ett optionsavtal med University of Michigan i april i år med möjlighet att exklusivt in-licensera läkemedelskandidaten efter det prekliniska utvecklingsprogrammet.

Cerenos vetenskapliga råd bidrar med omfattande expertis och validering



Dr. Bertram Pitt
Chair of Board
Prof Em in
Medicine, University
of Michigan School
of Medicine



Dr. Raymond L. Benza
Professor of Medicine,
Wexner Medical
Center,
Ohio State University



Dr. Deepak Bhatt
Prof of Medicine,
Harvard Medical
School



Dr. Gunnar Olsson
MD, PhD in Medical
Sciences, vast
experience from
pharmaceutical
development,
Karolinska Institute



Dr. Gordon Williams
Prof of Medicine,
Harvard Medical
School



Dr. Faiez Zannad
Prof of Therapeutics
and Cardiology,
Université de Lorraine

Ceren har även under de senaste åren knutit ett antal namnkunniga experter med lång erfarenhet inom kardiovaskulära sjukdomar till sitt vetenskapliga råd. Det vetenskapliga rådet är involverat både i den kliniska strategin och bolagets läkemedelsutveckling. Dr. Raymond Benza, Professor och Director of the Division of Cardiovascular Diseases vid Ohio State University Wexner Medical Center i USA är också den som leder fas II-studien med CS1.

Ledning och styrelse

Cereo bygger verksamheten runt långtidskonsulter och rådgivare med gedigen erfarenhet inom läkemedelsutveckling och specifikt inom området kardiovaskulära sjukdomar. VD Sten R. Sörensen har bland annat lett två banbrytande preventiva överlevnadsstudier vid hjärtsvikt, och har haft ledande befattningar på Monsanto och AstraZeneca. Björn Dahlöf som är medicinsk chef rekryterades redan 2012 då bolaget grundades. Björn är Docent i kardiovaskulär prevention och har lett flera större studier inom kardiovaskulär prevention både nationellt och internationellt och har publicerat omkring 400 artiklar i vetenskapliga tidskrifter. Som nämnts ovan rekryterades Michael Holinstat som Director of Translational Research under våren. Michael är lektor i farmakologi och har byggt ett "state of the art"-laboratorium för forskning på trombocyter och koagulation vid University of Michigan Medical School.

Styrelsen, som leds av Catharina Bäärnhielm med erfarenhet från att bland annat ha lett en stor forskningsorganisation och senast som VP och global projektledare vid AstraZeneca, består av personer med lång erfarenhet från olika områden inom läkemedelsutveckling och täcker in ett brett kompetensområde från forskning till patent, marknad och finans. I styrelsen ingår även professor Sverker Jern vars forskningsgrupp var de som upptäckte den mekanism med vilken CS1 verkar. Niklas Bergh som ingick i forskargruppen är idag suppleant i styrelsen samt bolagets vetenskapliga chef.

Forskningsportföljen

Cereo har tre projekt inriktade på kardiovaskulära sjukdomar i portföljen. Det längst framskridna projektet är CS1 som är en omformulering av den kända substansen valproinsyra. CS1 har egenskaper som gör att den skulle kunna fylla ett stort medicinskt behov för patienter med den progressiva sjukdomen PAH. CS1 har en epigenetisk mekanism med anti-trombotiska, anti-inflammatoriska, anti-fibrotiska och tryckreducerande egenskaper. Det finns en stor förhoppning om att CS1 skulle kunna stoppa den progressiva utvecklingen av PAH. Nyligen godkände FDA att bolaget kan starta fas II-studien på CS1 för PAH.

Cereo har även två prekliniska projekt inom kardiovaskulära sjukdomar i portföljen, CS585 och CS014. Det prekliniska utvecklingsarbetet för att ta dessa projekt till klinisk fas drivs i samarbete med University of Michigan.

Läkemedelskandidater i forskningsportföljen

Kandidat	Upptäcktsfas	Preklinisk fas	Fas I	Fas II	Fas III	Indikation
CS1						PAH
CS585						Kardiovaskulär sjukdom
CS014						Kardiovaskulär sjukdom

Källa: Ceren

Finansiell status

Vid utgången av andra kvartalet 2021 hade Ceren 41 MSEK i kassan. Sedan dess har bolaget tillförts 95 MSEK från teckningsoptionsprogrammet TO1 som under september tecknades till 96,9 procent. Vi räknar med att bolaget efter kostnader sedan halvårsrapporten och kostnader för optionsprogrammet nu har en kassa på runt 120 MSEK.

Utöver detta finns det ytterligare ett pågående optionsprogram TO2 med inlösen i september 2022 som kan inbringa ytterligare 100 MSEK om det fulltecknas. Det kapitalet beräknas täcka kostnaderna för fas II-programmet för CS1 och de prekliniska programmen för CS014 och CS585. Inför den pivotala studien med CS1 och kliniska studier med CS014 och CS585 runt 2023 kommer Ceren troligen att behöva fylla på kassan.

Aktien

Cerenos aktie är noterad på Spotlight Stock Market sedan 22 juni 2016. Det finns nu efter optionsprogrammet TO1 105 miljoner aktier fördelat på 722 248 A-aktier och 104 539 534 B-aktier. A-aktier ger 10 röster per aktie och B-aktier en röst per aktie.

Största aktieägarna, %	Kapital	Röster
Avanza Pension	7.70%	7.06%
Milad Pournouri	5.13%	4.70%
Peyman Pournouri	3.92%	3.60%
Chian Punar	3.70%	3.39%
Myrlid AS	2.78%	2.55%
Totalt fem största ägarna	23.23%	21.30%

Källa: Ceren delårsrapport Q2 (Avser ägandet före emissionen under september 2021)

Teckningsoptioner

Ceren har flera pågående optionsprogram riktade till olika intressenter, bland annat en tidigare långgivare, befintliga aktieägare samt personal. Två av optionsprogrammen har noterats på Spotlight Stock Market med kortnamnen CRNO TO1B och CRNO TO2B. Programmen är en kombination av en riktad emission och en emission av teckningsoptioner till bolagets aktieägare och till en långgivare.

Optionsprogrammet TO1B tecknades under september till 96,9 procent och gav bolaget ett tillskott av kapital på 95,3 MSEK före emissionskostnader. Vid fullt nyttjande av TO2B kan bolaget tillföras ytterligare max 114,8 MSEK i september 2022, baserat på maximal teckningskurs.

Framtida milstolpar

2022

- Resultat från fas II-studien på CS1 i PAH under andra halvan av 2022

2023

- Start av pivotala fas IIb/III-studien på CS1 i PAH
- Prekliniska data för CS585 och CS014
- Start av fas 1 studie CS014
- Start av fas 1 studie CS 585

CS1 för PAH

Ceren utvecklar läkemedelskandidaten CS1 som är en specifik formulering av den kända substansen valproinsyra. Den nya innovativa formuleringen är designad för att frisätta den största delen av den aktiva substansen tidigt på morgonen. Både genom egen forskning och forskning på valproinsyra utförd av andra grupper har visat att CS1 genom epigenetisk modulering har fyra specifika farmakologiska egenskaper som potentiellt skulle kunna leda till en sjukdomsmodifierande behandling av PAH, vilket saknas på marknaden idag.

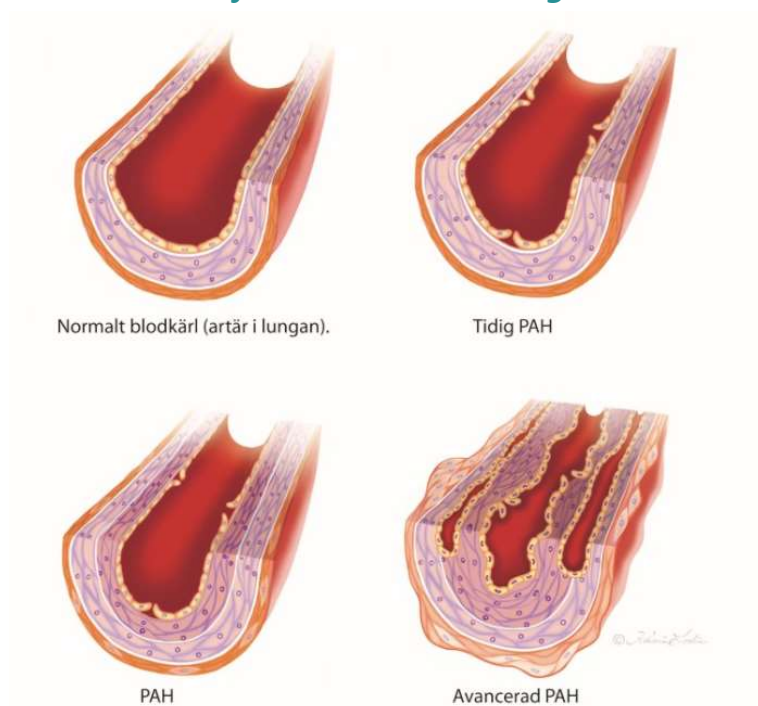
PAH

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en allvarlig men relativt ovanlig (s.k. "orphan disease") hjärt-och lungsjukdom, och en specifik form av pulmonell hypertension (PH). PH innebär ett förhöjt blodtryck i lungkretsloppet och PAH drabbar i första hand lungpulsåderns finaste grenar (arteriolerna). Det leder till att blodflödet genom lungan försvåras vilket i sin tur påverkar hjärtats och lungornas funktion. PAH är en allvarlig och progressiv sjukdom. Behandlingar som kan stoppa den progressiva utvecklingen av sjukdomen saknas idag och cirka 30 procent av patienterna dör inom 5 år.

Vid PAH ökar muskelcellerna i arteriolernas väggar både i storlek och antal. Det leder till att väggarna blir tjocka och stela. Hållrummet där blodet ska rinna blir allt mindre och trängre med tiden vilket leder till att motståndet ökar och blodtrycket i lungorna stiger. Eftersom PAH är en progressiv sjukdom fortsätter tillväxten i arteriolerna. Det finns studier som även pekar på en inflammatorisk process i sjukdomsförloppet och att det med tiden bildas blodproppar i kärlen vilket ytterligare försvårar blodflödet.

När det blir trångt i blodkärlen och motståndet ökar måste den högra hjärthalvan arbeta hårdare. I ett tidigt skede av sjukdomen brukar hjärtat orka med det, men vartefter motståndet ökar går det inte längre och den högra delen av hjärtat sviktar vilket kan bli fatalt för patienten.

Muskelcellerna i arteriolerna växer både i antal och storlek under sjukdomens utveckling



Källa: <https://www.hjart-lung.se/diagnoser/lungor/pah/> (2021-08-22)

Det finns flera olika bakomliggande orsaker till PAH. Den kan vara ärftlig (hereditär PAH) och då finns det en påvisbar genetisk förändring. Hos många patienter kan inte någon bakomliggande orsak påvisas (idiopatisk PAH). PAH kan också vara kopplad till vissa andra sjukdomar (associerad PAH) som till exempel personer med vissa reumatologiska sjukdomar, huvudsakligen systemisk skleros. PAH har även associerats med HIV och medfödda hjärtfel.²

Medianöverlevnaden vid obehandlad PAH är knappt 3 år men överlevnaden har förbättrats under senare tid i takt med att nya behandlingar har tagits fram. Enligt en rapport från det svenska PAH-registret (SRPAHR) är nu medianöverlevnaden nästan 7 år³, men detta visar att det fortsatt är en allvarlig diagnos.

Behandling av PAH

Det finns ingen behandling som botar PAH men det finns behandlingar som bromsar sjukdomsförloppet genom att hämma olika mekanismer som anses kopplade till sjukdomens utveckling. Målet med dessa behandlingar är framför allt att vidga blodkärlen, men även att minska inflammation och tillväxt av muskelceller i kärlen. Idag har de flesta tillgängliga läkemedel inte möjlighet att påverka den ökade trombosbildningen som finns vid avancerad sjukdom.

Behandlingen av PAH har förändrats de senaste åren, från att patienter tidigare oftast har behandlats med ett läkemedel i taget,

² Levine (2021) Am J Manag Care. 27(3):S35-S41

³ <https://www.ucr.uu.se/spahr/> (2021-08-22)

används nu ofta en kombination av olika läkemedel redan från start.⁴ Den initiala kombinationsbehandlingen är vanligen endotelin-receptorantagonister (ERAs) och fosfodiesteras-5-hämmare (PD-5 hämmare), till det läggs ofta även prostacyklinanaloger (PROs) som ett tredje alternativ. En senare mekanism som tillkommit är stimulering av lösligt guanylatcyklas (sGC).

Marknadsförda läkemedel för PAH

Typ	Läkemedel	Generiskt namn	Bolag	Global försäljning 2020 (MUSD)	Kommentar
ERAs	Opsumit	macitentan	Johnson & Johnson	1 639	Dubbel endotelinreceptorblockerare
	Volibris/Letairis	ambrisentan	Gilead/GSK	314	
	Tracleer	bosentan	Johnson & Johnson	-	
PROs	Uptravi	selexipag	Johnson & Johnson	1 157	Prostacyklin IP-receptoragonist
	Remodulin	treprostinil	United Therapeutics	517	
	Tyvaso	treprostinil	United Therapeutics	483	Omformulering med förlängd frisättning
	Orenitram	treprostinil	United Therapeutics	293	
PDE-5 hämmare	Adcirca	tadalafil	Eli Lilly	632	
sGC stimulerare	Adempas	riociguat	MSD/Bayer	1 217*	

* Försäljningen inkluderar fler indikationer

Källor: Bolagens hemsidor, FASS, Global Data

De tre största läkemedlen på marknaden idag säljer var och en för över 1 miljard USD per år; Opsumit och Uptravi från Johnson & Johnson och Adempas från MSD. En tredje stor aktör inom PAH är United Therapeutics med tre PROs på marknaden och ytterligare en kandidat i fas III.

Läkemedel under utveckling

Trots framsteg och nya behandlingar har patienter med PAH en dålig prognos och det finns ett stort behov av ännu bättre behandlingsmöjligheter. En möjlighet är att identifiera nya klasser av läkemedel med nya mekanismer som kan förbättra överlevnaden.

Mycket av fokus inom PAH har varit omformuleringar av redan godkända läkemedel för PAH, vilket i och för sig är bra men det finns ett stort behov av mer innovation. Det mest intressanta läkemedlet under utveckling förutom CS1 är sotatercept från Acceleron Pharma. Sotatercept har visat tydlig förbättring av PVR i fas II studier och har både erhållit Fast Track status från FDA och prioriterad granskning från EMA.

Marknaden

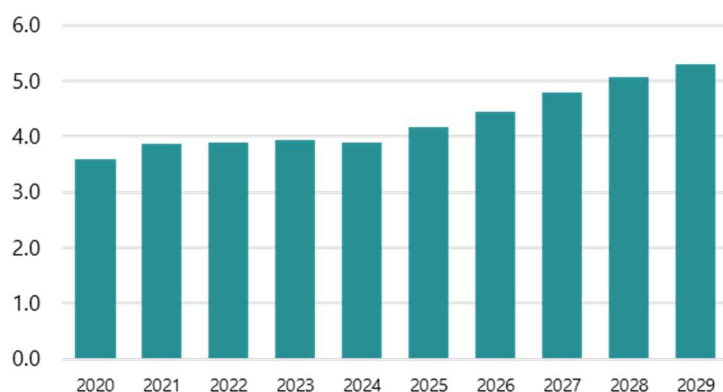
Nya varianter av läkemedel, både godkända och under utveckling, skapar fler möjligheter men också en alltmer komplex situation varför det är viktigt med specialistcentra för patienter med PAH där det byggs upp multidisciplinära team av specialister.

Den höga försäljningen av vissa av läkemedlen på marknaden visar på en stor potential inom PAH trots att det är en ovanlig sjukdom. Priserna är höga, och även om det med fler kombinations-

⁴ Mayeux et.al. (2021) Curr Cardiovasc Risk Rep 15:2

behandlingar framöver även kommer att bli större prispress så indikerar det ändå en stor potential för CS1 som ett potentiellt sjukdomsmodifierande läkemedel. Totalt uppskattades den globala marknaden för PAH till 5.3 miljarder dollar 2020⁵. USA utgör den enskilt största marknaden för PAH bland annat p.g.a. en högre diagnostiserad prevalens och allmänt högre priser på läkemedel. Den amerikanska marknaden uppskattades till 3,6 miljarder dollar 2020 och beräknas växa till 5,3 miljarder 2029⁶. Tillväxten på marknaden förväntas drivas av nya läkemedel med nya mekanismer, och nya kombinationer av läkemedel.

USA-marknaden för PAH



Källa: GlobalData

CS1

CS1 är Cerenos längst framskridna läkemedelskandidat som har potential att bli en sjukdomsmodifierande behandling, vilket är något som saknas på marknaden idag. Det är en ny avancerad formulering med fördröjd frisättning av den sedan länge kända substansen valproinsyra, en histondeacetylshämmare (HDAC-hämmare). Ceren utvecklar nu CS1 specifikt för behandling av PAH. Bolaget har genomfört en fas 1-studie som förutom säkerhetsdata även gav information om att den nya formuleringen fungerar som väntat, samt en positiv signal från en biomarkör för trombosrisk, PAI-1, som kunde reduceras med behandlingen. En fas 2-studie i PAH har nu påbörjats efter det att FDA godkände studieprotokollet i september 2021.

Valproinsyra

Valproinsyra är en mycket välkänd substans vars effekt på bland annat epilepsi varit känd sedan 1960-talet, senare studier har visat effekt både på bipolär sjukdom och migrän. Patienter med epilepsi har i vanliga fall en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke. Epidemiologiska studier har visat att i patienter som behandlades med valproinsyra minskade risken för stroke och hjärtinfarkt jämfört både med normalbefolkningen och patienter behandlade med andra

⁵ GrandViewResearch

⁶ Global Data

epilepsiläkemedel.⁷ Detta har lett till ett intresse att studera möjligheterna för valproinsyra i kardiovaskulära sjukdomar och det finns nu ett antal prekliniska studier, både in vitro och in vivo, som visar effekter på olika mekanismer kopplade till kardiovaskulära sjukdomar. Cerenos intresse för att utveckla ett läkemedel baserat på valproinsyra baserar sig således på en bred bas av grundforskning på substansen.

Mekanism för behandling av PAH

CS1 stimulerar till exempel både produktionen av och inlagring av tPA i kärlväggar. tPA är en viktig faktor i kroppens egen process för att bryta ned fibrin och lösa upp blodproppar, utan att öka risken för blödning. Dessutom reducerar CS1 nivån av proteinet PAI-1. PAI-1 är en hämmare av tPA och förhöjda nivåer av PAI-1 är en riskfaktor för trombos och ateroskleros. Utöver detta har studier på valproinsyra även visat anti-inflammatoriska och anti-fibrotiska/anti-proliferativa effekter via nedreglering cytokiner och sänkt blodtryck.⁷

CS1 har därmed fyra egenskaper som stämmer väl överens med sjukdomsprocessen för PAH och gör den till en lovande behandling av PAH, utan association till ökad blödningsrisk.

- anti-trombotiska
- anti-inflammatoriska
- anti-fibrotiska och
- tryckreducerande

Enligt bolaget är de unika med att ha en läkemedelskandidat med alla dessa fyra egenskaper som CS1 har, inklusive den anti-trombotiska egenskapen vilket är en allvarlig faktor hos sjukdomen.

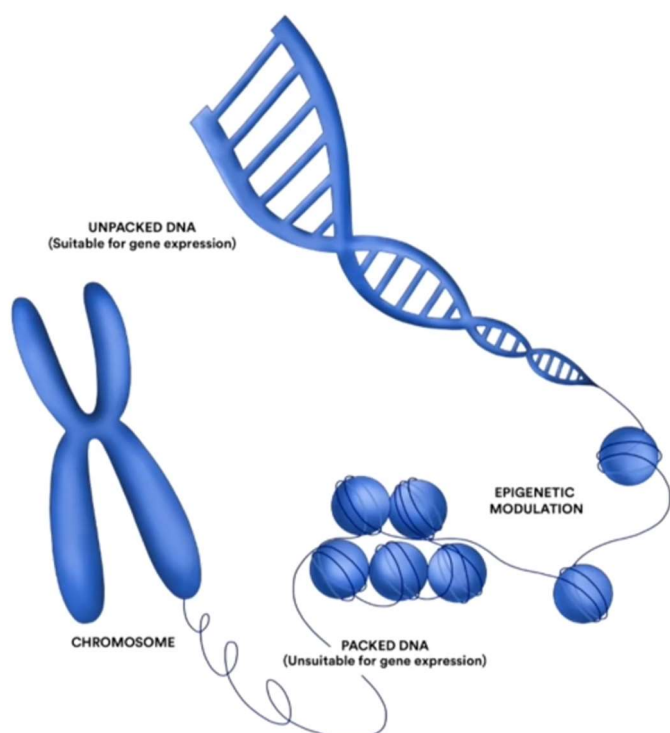
Epigenetik

CS1 är en HDAC-hämmare, dvs. den har en epigenetisk funktion. Det betyder att den har en påverkan på det systemet som styr hur genuttrycket i olika typer av celler slås på eller av. Tack vare de epigenetiska mekanismerna fungerar inte alla celler på samma sätt trots att de bär på samma gener.

Histoner är som små proteinkuddar runt vilka DNA packas för att kunna bilda tätt packade kromosomer. Histonerna kan få små flaggor i form av acetylgrupper som reglerar huruvida DNA-strängen för en viss gen ska packas upp och kunna uttryckas. Histondeacetylas (HDAC) tar bort dessa acetylgrupper. Hämmare av HDACs blockerar denna aktivitet och kan därmed reglera det genetiska uttrycket av vissa proteiner.

⁷ Ferreira et.al. (2021) Lancet Healthy Longev 2:e371–79

DNA packas runt histoner och bildar kromosomer



Källa: Ceren

HDAC-hämmare finns idag på marknaden för behandling av t.ex. multipelt myelom eller T-cellslymfom. Användningen inom andra sjukdomsområden är inte lika välutvecklat men den finns grundforskning som tyder på att mekanismen skulle kunna vara användbar i ett flertal sjukdomar, däribland kardiovaskulära sjukdomar och Ceren är en av pionjärerna inom detta område.

Cerenos prekliniska program CS014 är också en HDAC-hämmare med epigenetiska egenskaper.

CS1 har erhållit sär läkemedelsstatus

I mars 2020 erhöll Ceren sär läkemedelsklassificering (ODD eller orphan drug designation) för behandling av PAH i USA.

Klassificeringen som sär läkemedel innebär fördelar för bolaget både under utvecklingsprocessen och under marknadsföringstiden. I USA består incitamenten av sju års marknadsexklusivitet och befrielse från avgifter till FDA, samt vissa skattelättnader. Om bolaget skulle få sär läkemedelsstatus även i EU består fördelarna bland annat av 10 års marknadsexklusivitet samt möjligheten till råd och stöd för planering av kliniska studier.

Fas I-studien visade effekt på en viktig biomarkör för trombos

Data från fas 1 studien rapporterades i juni 2018. Det viktigaste i en fas 1-studie är att visa säkerheten för ett läkemedel, om möjligt försöker bolagen ofta att mäta även andra parametrar relaterade till

upptaget av läkemedlet i kroppen (farmakokinetik) och markörer kopplade till den aktuella sjukdomen. Vid den här tidpunkten var Cerenos fokus att utveckla CS1 som en preventiv behandling för skydd mot blodproppar.

Ceren har rapporterat att CS1 hade en god biverkningsprofil i fas 1-studien. Farmakokinetiken visade på en frisättningsprofil som är optimerad för behandling av trombos. Dessutom visade studien på en signifikant sänkning av biomarkören PAI-1, som när den är förhöjd hämmar tPA och ökar risken för hjärtinfarkt eller stroke.

Fas II i patienter med PAH

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har nyligen godkänt Cerenos ansökan om att genomföra en fas II-studie på CS1 för patienter med PAH i USA. Målet med fas II-studien är att utöver säkerhetsdata även studera den farmakologiska effekten av CS1 i patienter med PAH och bestämma den optimala dosen av läkemedlet inför en kommande pivotal studie.

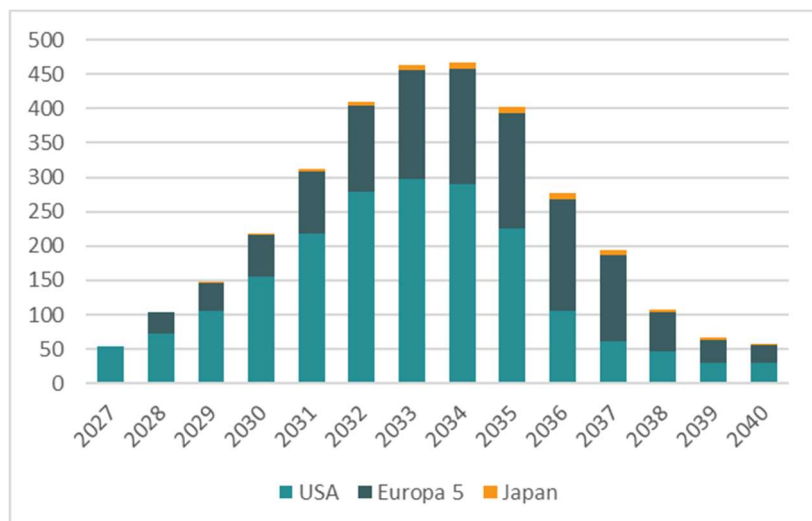
Ceren har inför fas II-studien inlett ett samarbete med Abbott som kommer att tillhandahålla sitt CardioMEMS™ HF System för att bevaka blodtrycket i lungartärerna. Möjligheten att bevaka lungartärtrycket hos patienterna under studien gör att färre patienter behöver medverka i studien och bolaget sparar därmed både tid och pengar.

Studien kommer att inkludera runt 30 patienter med PAH och involvera cirka 6 kliniker i USA. Resultatet från studien beräknas komma i slutet av 2022. Dr Raymond Benza som är en ledande specialist inom PAH och medlem i Cerenos vetenskapliga råd, kommer att leda studien.

Försäljningsprognos

Vi estimerar den globala försäljningspotentialen för CS1 inom PAH till 450 miljoner USD⁸. Det estimatet är baserat på ungefär 50 000 patienter får någon typ av behandling för PAH och att cirka 8 procent av dem får CS1, vilket motsvarar ungefär 4 000 patienter.

⁸ Baserat på de sju största marknaderna, USA, Tyskland, Frankrike, Storbritannien, Italien, Spanien och Japan



Exklusivitet och patent

Ceren har tre patentfamiljer för CS1 som täcker användning i indikationen PAH och annan kardiovaskulär sjukdom, den specifika formuleringen och effekten på PAI-1. I två av dessa familjer är patenten godkända för de viktigaste marknaderna, USA, Europa,

Kanada och Japan. Ytterligare ansökningar är inskickade och genomgår nationella registreringsprocesser.

Ceren har för CS1 erhållit status som sär läkemedel för behandling av PAH i USA vilket ger bolaget ensamrätt på marknaden under sju år. Om bolaget även får sär läkemedelsstatus i EU ger det ensamrätt på 10 år inom EU.

Konkurrerande forskningsprojekt inom PAH

Det saknas fortfarande sjukdomsmodifierande läkemedel som stoppar sjukdomens utveckling, men nu börjar fler företag fokusera på PAH-specifika mekanismer för att utveckla läkemedel som kan stoppa upp processen. Majoriteten av läkemedlen i sen utveckling är omformuleringar av redan godkända substanser, bland annat tre ytterligare varianter av prostacyklinanalogen treprostinil.

Läkemedel under utveckling för PAH

Typ	Läkemedel	Status	Bolag
PROs	LIQ861	Fas III	Liquidia Technologies
	treprostinil techr	Fas III	United Therapeutics
	Ralinepag	Fas II	Arena
	Trevynt	Fas II	SteadyMed
PDE5 hämmare	Udenafil	Fas II/III	Mezzion Pharma
eNOS	Aurora-GT	Fas II/III	United Therapeutics
BMP10 hämmare	Sotatercept	Fas III	Accelaron
VIPR2	Vasomera	Fas II	PhaseBio

Källa: GlobalData

Ett intressant läkemedel under sen utveckling är sotatercept från Accelaron som har visat signifikant minskning av blodtrycket i

lungorna. Nyligen offentliggjordes det att det amerikanska läkemedelsbolaget Merck lagt ett bud på Acceleron uppgående till 11 miljarder USD, vilket kan ses som en indikation på ett stort intresse för att få fram bättre läkemedel för patienterna.

Även Vasomera har visat sänkt blodtryck i lungorna och har en ny mekanism som förväntas användas i allvarligt sjuka patienter. Aurora-GT, som är en genterapi, anses framför allt av intresse i mycket svårt sjuka patienter. Udenafil är den tredje PDE5 hämmaren till marknaden och förväntas inte direkt tillföra något nytt.

Prekliniska projekt

De två prekliniska programmen i Cerenos portfölj planeras även de att utvecklas för kardiovaskulära sjukdomar. Bolaget har ännu inte preciserat närmare vilka sjukdomar de kommer att fokusera på. Båda programmen genomgår prekliniska studier som förberedelse för möjligheten att ta dem vidare in i kliniska studier. De prekliniska programmen som beräknas ta cirka 24 månader och skall leda till en färdig ansökan för att kunna starta fas 1 studier, genomförs i samarbete med University of Michigan och leds av Dr Michael Holinstat, som i maj 2021 utsågs till Director of Translational Research på Cereo

CS585

Via ett optionsavtal med University of Michigan i mars 2020 erhöll Cereo rättigheterna att utvärdera marknadspotentialen för CS585 för eventuell senare exklusiv inlicensiering.

CS585 är en prostacyklin IP-receptoragonist, samma mekanism som den godkända substansen Uptravi som idag säljer för över 1 miljard USD i PAH. Cereo beskriver att CS585 har demonstrerat potential att förbättra mekanismer som är relevanta i utvalda kardiovaskulära sjukdomar, men inte specificerat vilka.

CS014

Precis som CS1 är även CS014 en HDAC-hämmare och påverkar därmed sjukdomsmekanismer via epigenetisk modulering. CS014 förvärvades under 2019 från Göteborgsbolaget Emeriti Bio.

Värdering av Ceren

Vi värderar bolaget till 657 miljoner kronor totalt och 6,24 kronor per aktie.

Vid värderingen har vi använt DCF-metoden och estimerat ett kassaflöde från utvecklingen och försäljningen av projektet CS1. Som tidigare nämnt ser vi en möjlighet för Ceren att med sin närvaro i USA bygga en specialistfokuserad marknadsorganisation för att sälja CS1 på den amerikanska marknaden.

För den europeiska och japanska marknaden så har vi gjort antagandet att Ceren licensierar ut försäljningsrättigheterna mot royaltybetalningar på 25% av försäljningen. Vi har också räknat in kassabehållningen i värdet. Däremot har vi inte gjort någon värdering av de prekliniska projekten där vi avvaktar mer information om kommande kliniska studier samt inom vilken indikation.

I våra antaganden är sannolikheten att CS1 når marknaden med bra data och kommer in i de behandlingsföreskrifter som läkare följer 21 procent. Konkurrensen är hög och vi antar att 8 procent av de behandlade patienterna får tillgång till CS1. Priserna på läkemedel för PAH i USA ligger ofta runt 500 USD per dag, i vissa fall upp till 700 USD per dag, och vi har för CS1 antagit ett pris på 175 000 USD för en årsbehandling och halva det priset i Europa och Japan. Det motsvarar en årlig försäljning på cirka 450 miljoner USD (utan riskjustering). Diskonteringsräntan 10% har använts i nuvärdesberäkningen.

Värderingen inkluderar de sju största läkemedelsmarknaderna, USA, Tyskland, Frankrike, Storbritannien, Italien, Spanien och Japan.

Möjliga orsaker till sämre utveckling av aktien

- Det vi ser som en av de största riskerna med CS1 är att den förväntade kliniska effekten inte blir tillräckligt hög i förhållande till konkurrerande nya läkemedel på marknaden, det kan leda till att den inte blir godkänd eller att den får en betydligt mindre marknadsandel.
- Det finns alltid en risk för biverkningar med läkemedelskandidater som upptäcks när studierna inkluderar allt fler patienter. Denna risk är något lägre med CS1 eftersom den aktiva substansen redan har använts i många år. CS1 kommer användas i kombination med andra läkemedel och därmed finns det ytterligare en risk att biverkningar uppstår i dessa kombinationer.
- Även om CS1 blir godkänd med goda data är det inte en garanti för god försäljning, det är viktigt att läkemedlet inkluderas i behandlingsriktlinjer och att förskrivande läkare får kunskap om läkemedlet och dess effekter.
- När PAH läkemedel nu alltmer används i kombinationer blir totalkostnaden per patient allt högre vilket kan få betalande parter att pressa priset på dessa läkemedel.

Försäljningsmodell

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
Patienter med diagnostiserad PAH															
	Extrapolering														
US	27,501	27,665	27,796	27,929	28,049	28,188	28,322	28,424	28,525	28,665	28,805	28,946	29,087	29,230	29,373
Europa 5	38,188	38,201	38,196	38,169	38,028	37,953	37,894	37,843	37,728	37,688	37,648	37,608	37,568	37,529	37,489
Japan	2,049	2,043	2,036	2,030	2,020	2,010	2,005	1,995	1,988	1,980	1,971	1,963	1,955	1,947	1,939
Behandlade patienter															
	Andel behandlade														
US	86%							24,357	24,445	24,532	24,652	24,772	24,893	25,015	25,138
Europa 5	75%							28,421	28,382	28,296	28,266	28,236	28,206	28,176	28,146
Japan	86%							1,724	1,716	1,710	1,703	1,695	1,688	1,681	1,674
Antaganden CS1															
Linear uptake								1.5%	2.6%	3.7%	4.8%	5.8%	6.9%	8.0%	8.0%
S-curve factor								1.00	0.77	0.79	0.89	1.02	1.09	1.00	0.97
Marknadsandel CS1, patienter														PYS	
US	8%							1.5%	2.0%	2.9%	4.2%	5.9%	7.6%	8.0%	7.8%
Europa 5									1.5%	2.0%	2.9%	4.2%	5.9%	7.6%	8.0%
Japan										1.5%	2.0%	2.9%	4.2%	5.9%	7.6%
Patienter behandlade med CS1															
US							365	486	707	1,046	1,469	1,881	2,001	1,951	1,516
Europa 5								426	562	814	1,198	1,672	2,129	2,252	2,249
Japan									26	34	49	72	100	126	133
Följsamhet														85%	
Försäljning (MUSD)															
US	175,000							54	72	105	156	218	280	298	225
Europa 5	87,500							0	32	42	61	89	124	158	167
Japan	87,500							0	0	2	3	4	5	7	10
Total								54	104	149	219	311	409	463	403
Försäljning (MSEK)															
US							462	614	894	1,322	1,857	2,378	2,530	2,466	1,916
Europa 5							0	269	355	515	757	1,057	1,346	1,424	1,422
Japan							0	0	16	21	31	45	63	80	84
Total							462	883	1,265	1,859	2,645	3,480	3,939	3,970	3,423

Källa: GlobalData, Analysguiden

Antaganden vid nuvärdesberäkning

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
Kassaflöde från CS1 och värdering (MSEK)															
US - EBIT margin	55%						254	338	491	727	1,021	1,308	1,392	1,357	1,054
Royalties Europa	25%						0	67	89	129	189	264	336	356	355
Royalties Japan	25%						0	0	4	5	8	11	16	20	21
Forskningskostnader		-20	-30	-50	-50	-50	-30	-10							
Kassaflöde		-20	-30	-50	-50	-50	-30	244	405	584	861	1,218	1,583	1,744	1,431
Skatt	20.6%	0	0	0	0	0	0	-50	-83	-120	-177	-251	-326	-359	-295
Kassaflöde efter skatt		-20	-30	-50	-50	-50	-30	194	322	464	684	967	1,257	1,385	1,136
Riskjusterat kassaflöde		-20	-30	-18	-18	-18	-7	41	68	97	144	203	264	291	239
Diskonterat och riskjusterat resultat		-19	-26	-14	-13	-11	-4	22	33	43	58	75	88	88	60
rNPV CS1	535														
Kassa	122														
Bolagsvärde (MSEK)	657														
Aktievärde (SEK)	6.24														

OBS: Kassaflödet fram till 2040 är inkluderat i värderingen, även om tabellerna bara visar kassaflödet upp till 2035.

Disclaimer

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

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

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

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

Ansvarig analytiker:

Katarina Jansson