

BrainCool

Avknoppning med stor potential

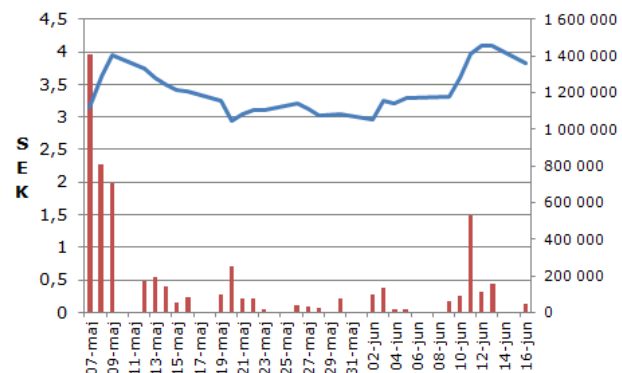
Uppdragsbevakning
AktieTorget
Köp

- **Hjärnkylning på frammarsch**
 - Betydande medicinskt behov av tidig strokebehandling
 - Stort forsknings-samarbete i EU pådrivande för hjärnkylning i samband med stroke
 - Deltagande i EuroHYP ger de inblandade bolagen ett försprång
 - Stora hälsoekonomiska vinster vid framgångsrik studie
- **BrainCool väl positionerat för gryende marknad**
 - Selektiv och ickeinvasiv hjärnkylning har lovande fördelar framför andra metoder
 - Dignicapteknik kan ge BrainCool försprång inom kylningskontroll
 - "Proof of Concept" för hjärnkylning uppnått hos friska patienter
- **Avknoppning kan blomma ut**
 - Efter framgångsrik listning har kursen varit volatil sannolikt beroende på begränsad kunskap om bolaget i inledningsskedet
 - BrainCool värderas lågt både absolut och relativt sett och vi ser ett motiverat värde på åtminstone 5 SEK/aktie, med ytterligare stark potential vid kliniska framsteg.

Avknoppningen BrainCool siktar högre i vårdkedjan än f.d. moderbolaget Dignitana och utvecklar behandlingar för akutsjukvård med i första hand stroke som indikation. BrainCool har nyligen inkluderats i den omfattande EU-finansierade EuroHYP-1-studien som ska utreda effekten av terapeutisk kylning på strokepatienter. EuroHYP sätter ljuset på denna gryende marknad och BrainCools teknik för selektiv och kontrollerad huvudkylning har förutsättningar att ta en framträdande plats. Andra indikationer, som hjärtstillestånd, kan tillkomma framöver. BrainCool har en bit kvar i klinisk utveckling och ytterligare finansiering kommer behövas men möjlighet till miljardförsäljning på sikt lockar. Aktien är enligt Smallcap attraktivt värderad utifrån riskjusterade projektvärden och relativt andra mindre medtechbolag.

Aktiedata

Aktiekurs, kr	3,83
Marknadsvärde, MSEK	66
Antal aktier, milj	17,17
Nettoskuld(+)/Kassa(-) MSEK	-9
Enterprise Value (EV) MSEK	57
Sektor	Hälsovård
Lista	Aktietorget
Risk	Hög
Börspost	1
Nästa rapport	2014-08-19



Nära samarbete med neurologer

Bakgrund

BrainCool startades som ett internprojekt i skalpkylningsbolaget Dignitana. Efter en förfrågan från neurologiska avdelningen på MAS i Malmö togs ett prototypsystem baserat på Dignicap fram och testades. Senare inleddes också ett samarbete med Universitetet i Edinburgh som ledde till att BrainCool hamnade i strokesamarbetet EuroHYP där man på 1500 patienter ska undersöka vilken effekt nedkylning har på strokedrabbade. Eftersom hjärnkylning är ett rejält avsteg från Dignitanas affärsidé och dessutom under en tid kommer att kräva en hel del pengar i utvecklingskostnader beslutades 2013 att BrainCool skulle knopras av till aktieägarna enligt Lex ASEA. Som en förstudie inför EuroHYP har friska frivilliga behandlats i Edinburgh. Det uppsatta målet, att bevisa kylning i hjärnan, möttes tidigt varför studien avbröts i förtid. Resultaten har presenterats för den vetenskapliga kommittén för EuroHYP, varpå BrainCool inkluderades i studien.

BrainCool fick vid avknoppningen en icke tidsbegränsad licens från Dignitana som löper utan kostnad och också rätten att använda sig av Dignitanas teknologi för att skapa andra produkter med kylning av händer och fötter som enda undantag.

Den första marknaden som BrainCool har valt att satsa på är behandling av strokepatienter

Den första marknaden som BrainCool valt att satsa på är behandling av strokepatienter, men bolaget har sagt att fokus kommer att breddas framöver. Tidigare har Martin Waleij pratat om hjärtstopp och neonatalvård där kylning används redan idag samt insomniä som är ett helt nytt område.

Medicinsk kylning etablerad teknik

Medicinsk kylning är en behandling som idag bland annat används för att minska skadorna på vävnad som uppkommer på grund av minskat eller uteblivet blodflöde till hjärnan. I motsats till t ex muskler som kan klara sig utan syre i flera timmar riskerar hjärnceller att skadas redan efter ett par minuter.

Medicinsk kylning vedertagen behandling vid hjärtstopp

I USA har det funnits protokoll för att behandla hjärtstoppspatienter med kyla sedan 2005 och idag används metoden på över 90 % av alla amerikanska sjukhus. Flera studier har visat att nedkylning av hjärnan kan minska hjärnskadorna och öka överlevnadsgraden vid återupplivning efter hjärtstillestånd. Nedkylningstemperaturen har historisk

legat på 33-35 °C men i november 2013 publicerades en stor studie i *New England Journal of Medicine* som visade på att nedkylning till 36°C hade samma skyddande effekt på hjärnan men utan de negativa biverkningarna, t ex okontrollerade skakningar, som den kraftigare nedkylningen är förknippat med. Dessa nya rön har fått vetenskapen att spekulera i om utebliven feber spelar en avgörande roll för att patienter som kylts klarat sig bättre. Samtidigt har det i djurförsök visats att en nedkylning ned till 20°C kan göra att skadorna efter syrebrist i hjärnan nästan helt uteblir trots en timme helt utan syre.

Det finns åtskilliga historier om människor som klarat sig utan syretillförsel under lång tid på grund av att de varit kraftigt nedkylda. Ett av de mest kända exemplen är en svenskan Anna Bågeholm som drunknade och låg med huvudet under vattnet i en kall fjällfors under 80 minuter, återupplivades efter två timmars hjärtstillestånd och inte drabbades av mer men än att hon idag arbetar som läkare.

Som nämndes ovan är medicinsk kylning en vedertagen behandling vid hjärtstillestånd, men det finns en logik i att samma behandling skulle kunna hjälpa även vid stroke, traumatisk hjärnskada och hjärnkirurgi då hjärnan även i dessa sammanhang i större eller mindre utsträckning drabbas av syrebrist. Vid stroke finns det hittills inga större studier gjorda på människor och när det gäller traumatisk hjärnskada finns det olika bud om kylningens vara eller inte vara men pågående studier lär lämna besked i frågan. I förarbetena till den stora studien EuroHYP framgår i en genomgång av tillgängligt forskningsmaterial att förutom propplösande behandling så är kylning av hjärnan det som vid sidan om trombolys ser ut att vara den mest lovande behandlingen av ischemisk stroke (propp). Där påvisas att kylning av hjärnan i snitt minskar infarktens storlek med 43,5% och rekommendationen blev att gå vidare till större studier på människa.

Vid nedkylning används såväl invasiva som icke invasiva metoder. Den vanligaste invasiva metoden är att man med hjälp av katetrar i en ven kyler ned blodet och därigenom hela patientens kropp. Det finns också möjlighet att via kall gas i näsan snabbt kyla ned en patient. Att stoppa in katetrar i en ven kräver läkare och kan ge upphov till andra komplikationer. Det pågår just nu i USA en multicenterstudie med 400 patienter (ICTus 2/3) för intravaskulär kylning vid

EuroHYP utreder kylning av strokepatienter

ischemisk stroke. Använd utrustning kommer från Innercool, ett bolag som Philips köpte 2009. En intressant studie som vi har sett genomfördes år 2000 och använder sig av en teknik som bolaget Thermopeutix idag försöker kommersialisera. Denna teknik går ut på att blod avleds över en enhet som kyler blodet innan det leds in i huvudet och på detta sätt kyls hjärnan kraftigt samtidigt som resten av kroppen hålls i normal eller nära normal kroppstemperatur. I studien stoppades blodflödet till ena hjärnhalvan hos åtta babianer helt under en timme. 2,5 timmar efter den framkallade syrebristen kylde hjärnan hos hälften av aporna ned till under 25 grader under 12 timmar medan kontrollgruppen hade normaltemperatur. När hjärnorna magnetrontgades tre dagar senare upptäcktes att hjärnhalvorna med normaltemperatur hade skador på ca 40 % av hjärnvävnaden medan de nedkylda hjärnorna hade skador på mindre än 1 % av vävnaden. Det skall dock påpekas att detta är djurförsök och att metoden, som varit känd i snart 15 år, ännu inte nått marknaden eller ens testats på människa vilket tyder på att det finns en del problem.

Kroppskylning svår att kontrollera

Det finns en rad icke invasiva metoder som alla går ut på att kyla ned kroppen utifrån. Den metod som använts längst är kylelement som på olika sätt täcker kroppen för att vara effektiva men det finns även kylvästar och benlindor som kyler. Nedkylning med hjälp av icke invasiv kyla ges tillsammans med infuserad kall koksaltlösning och kan ta ned temperaturen till 33°C på ca 65 minuter. Rapporterade problem med helkroppskylning är bland annat köldskador och svårigheter i att kontrollera kroppstemperaturen vilket leder till överkylning. Även förhöjd risk för lunginflammation har rapporterats, blododynamisk instabilitet, koaguleringsproblem och förhöjd risk för infektion.

Så vitt Smallcap har lyckats utröna används inte kylning av huvudet i någon större utsträckning utanför det område som BrainCools systerföretag Dignitana bearbetar, dvs håravfall i samband med cellgiftsbehandling, men det finns ett par företag som har tagit fram huvudkylare som antingen kyler bara huvudet eller huvud och nacke.

Exempel på andra områden vi hittat där någon form av kylning används i antingen kommersiellt eller experimentellt syfte är idrottsmedicin, kirurgi, insomni och huvudvärk.

Hur skadas hjärnan vid syrebrist?

Det är inte bara syrebristen som sådan som skadar hjärnans celler då hade man inte behövt fortsätta kylningen efter att hjärtat återstartas. Genom att kyla sänks metabolismen vilket i sin tur gör att cellerna kräver mindre syre. Kylan ökar stabiliteten i cellmembranen och minskar även produktionen av fria radikaler. Risken för svullnad minskar med kylan och feber hålls av naturliga skäl nere. De skadliga processerna som sätts igång av syrebristen pågår i ett antal timmar efter att syresättningen återupprättats.

Kylning skyddar hjärnan på flera sätt

Stroke drabbar 30 000 svenskar om året

Stroke, eller slaganfall, definieras som en plötslig uppkommen avgränsad störning av hjärnans funktion som varar minst i 24 timmar eller leder till döden. En stroke orsakas antingen av ett brutet blodkärl som leder till blödning, hemorragisk stroke, eller en propp, ischemisk stroke. Den senare varianten står för ca 80-85 % av strokefallen och varierar något beroende på vilken del av världen statistiken kommer ifrån. Som ett resultat av att blodet inte når fram till alla delar av hjärnan kan denna inte fungera normalt, något som kan resultera i en oförmåga att kontrollera ena sidan av kroppen samt svårigheter att formulera och förstå tal. Även synen kan påverkas.

Ischemisk stroke står för 80-85 % av strokefallen.

En stroke behandlas på olika sätt beroende på orsak. En propp kan behandlas med trombolys vilket innebär att blodförtunnande läkemedel ges intravenöst i syfte att lösa upp proppen. En blödning skall av naturliga skäl inte behandlas med blodförtunnande då det i det fallet snarare gäller att snabbt få stopp för blodflödet.

Den totala kostnaden för stroke uppgick 2004 i USA till 53 600 MUSD

Varje år drabbas ca 30 000 svenskar av stroke varav ca 2/3 drabbas för första gången. Ungefär 1/3 av fallen leder till död inom 28 dagar och ungefär en tredjedel får bestående men i form av funktionshinder. På ett Europeiskt plan uppgår antalet strokefall till ca 1,9 miljoner och globalt uppskattas siffran till ca 15 miljoner. The American Heart Association uppskattade den totala kostnaden för stroke i USA 2004 till 53 600 MUSD varav direkta sjukvårdskostnader stod för ca 62 %.

Trots att ischemisk stroke är mycket vanligare är det, enligt en studie publicerad i The Lancet 2013, fler som dör i hemorragisk stroke och ur ett globalt perspektiv dör 3 miljoner av de 5,3 miljoner människor som drabbas. Denna studie anger det totala årliga antalet stroke till ca 17

miljoner, en siffra som skulle göra att hemorragisk stroke är betydligt vanligare utanför västvärlden där vi räknar med 15-20 %.

I en studie som utförts av Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi beräknas den svenska samhällskostnaden för stroke till 16 100 MSEK. Av dessa kostnader består ca 26 % av kostnaden av direkta sjukvårdskostnader, 39 % härleds till kostnader inom kommunal omsorg och 35 % till produktionsbortfall. Att andelen för produktionsbortfall är förhållandevis låg beror på att de som drabbas av stroke har en snittålder på ca 70 år.

Hjärnan har ursprungligen ca 22 miljarder hjärnceller. Vid en ischemisk stroke förlorar den drabbade i snitt runt 2 miljoner hjärnceller i minuten och eftersom en stroke i snitt pågår i tio timmar blir det 120 miljoner hjärnceller samtidigt som 830 miljarder synapser förstörs.

Urval av aktörer på kylmarknaden

Arctic Sun som ägs av CR Bard är marknadsledande när det gäller icke invasiv kyla. Deras system består av vatten som cirkulerar i geléelement och täcker ungefär 40 % av kroppens yta. Bard kom över teknologin genom att 2011 köpa Medivance för ca 250 MUSD.

Innercool som köptes av Philips för ca 12,75 MUSD 2008 har ett system där man med hjälp av kylkatetrar i en ven kyler blodet. De säger sig ha det snabbaste systemet för kylning och påstår sig kunna sänka temperaturen med 4-5 grader på en timme. En del av vinsterna med den snabba kylningen försvinner eftersom kylkatetrarna i det kirurgiska ingreppet måste sättas in av en specialutbildad läkare och att det därmed tar längre tid innan behandling kan påbörjas.

Zoll Medical köpte 2009 temperaturkontrollföretaget Alsius för 12 MUSD och kom därmed över en teknologi för kylkatetrar i vener. Metoden påminner om Innercools variant. Systemet ingår i EuroHYP.

Benechill har en lösning där de sprayar kall gas i näsan och därigenom kyler hjärnan. CE-märke erhöles 2011 för hjärtstillestånd och produkten har letat sig ut i ambulans i Finland. Benechill har hittills tagit in ca 50 MUSD i finansiering. Det är tveksamt om näskylning är en realistisk metod för att upprätthålla temperatur under en längre tid.

Kan i en medvetslös person sänka temperaturen ned till 32-33°C på 30-60 minuter.

Thermopeutix har kanske det mest avancerade systemet ett där varmt blod tas från ett blodkärl, kyls ned och därefter levereras in i kroppen i en ven som leder till hjärnan. Tanken är att man genom att ha ett "slutet" system ska bespara resten av kroppen den belastning som nedkylningen innebär. Vi har sett att de i sitt marknadsföringsmaterial hävdar att de kan sänka temperaturen med så mycket som 1,5 grad i minuten och att de lyckas sänka temperaturen i hjärnan till 20 grader samtidigt som kroppens temperatur endast sänks till ca 33 grader. Oss veterligen har det ännu inte gjorts försök på människor.

Cryothermic Systems har en kylkrage som även fungerar som stödkrage vid befarad ryggradsskada och kyler via kontakt med huden blodet på väg in i hjärnan.

MTRE har systemet CritiCool som används inom EuroHYP och består av kyllindor som används runt bål och extremiteter. Dessa styrs av ett system som kontrollerar kylningen i lindorna med hjälp av vattenflöde.

EMcool ingår även de i EuroHYP och deras system består av engångsprodukter som på kemisk väg blir kall. Ingen möjlighet finns att kontrollera kylan. Kylelementen är självhäftande, läggs över axlar och nacke och håller ca en grads kylning i 60-90 minuter varefter produkten måste bytas.

WEIkins har ett hjälmliknande system som även kyler nacke. Systemet bygger på att kylvätska cirkulerar i hjälmen närmast huvud och nacke samtidigt som komprimerad luft i de yttre lagren isolerar och trycker kylan mot huvudet. Bolaget har någon form av FDA-godkännande 510 (k) för medicinskt bruk. För vilken indikation framgår inte men produkten tycks inte gjort någon kommersiell succé. Bolaget säger sig kunna sänka temperaturen till 30 grader men vi tvivlar på att detta avser kyla endast via huvud-nacke.

Bolag	Metod	Fördelar	Nackdelar
CR Bard Inc	Marknadsledande, icke invasiv kyla via vattenkylda gelelement	Väl beprövad metod	Relativt långsam kylning, med kontroll-svårigheter. Kyler hela kroppen. Risk för frostsador
Phillips Healthcare	Invasivt kylsystem som leder in blod i en kylkasset samt kylelement för ytkylning.	Säger sig snabbt kunna kyla förbi "skakningströskeln", kan värma kontrollerat. Bra temperaturkontroll	Kyler hela kroppen. Kräver kirurgiskt ingrepp och läkare.
Zoll Medical	Intravaskulär kylning med "kylballonger" i vilka det cirkulerar kallt vatten.	Samma som ovan.	Samma som ovan.
Thermopeutix	Blod avleds på ett ställe i kroppen, kyls ned utanför kroppen och leds sedan in i hjärnan.	Snabb kylning koncentrerad till hjärnan.	Kirurgiskt ingrepp som kräver läkare. Inget regulatoriskt godkännande
Benechill	Leder in kall gas via näsan	Snabb kylning koncentrerad till huvudet.	Endast för användning i ca en timme samt ej om frakturer på/i huvudet befaras.
Cryothermic	Kyler via en nackkrage.	Enkel, snabb applicering.	Begränsad kylkapacitet inte för långtidskylning
EMcool	Självhäftande kylelement	Enkel, snabb applicering.	Ingen kylkontroll
Kallt dropp	Genom att leda in kall salinlösning i blodomloppet kyls kroppen	Snabb kylning	Endast en begränsad mängd kan användas. Blodets egenskaper förändras

Översikt över urval av tekniker inom terapeutisk kylning.

Tidig behandling kan försvåras av diagnosproblematik

Det finns forskningsstudier som visar på att redan mild kylning av kroppen försämrar blodets förmåga att levera sig, något som i så fall skulle kunna tala emot att använda sig av kylning i samband med blödningsstroke och traumatisk hjärnskada. Eftersom 15-20 % av alla strokefall är av blödningskaraktär skulle det också försvåra användningen av prehospital kylning eftersom det idag krävs magnetrontgen eller datortomografi för att avgöra vilken stroke en patient drabbats av. Samtidigt har ledande forskare inom EuroHYP uttalat att det inte finns någon anledning till att blödningspatienterna inte skulle kunna kylas så lågt är något otydligt. Det finns även andra studier som menar att det inte finns någon effekt på koagulering vid kylning ned till 35 grader eller kanske ännu lägre. Smallcap tar dock för givet att det kommer att krävas studier för blödningspatienter innan dessa kan börja behandlas med kyla och vi känner inte till att några sådana skulle vara planerade.

Kylning via huvud/nacke har en naturlig plats

När vi tittar på hur de olika kylsystemen fungerar samt för- och nackdelar tycker vi att kylning via huvud/nacke har en naturlig plats nästa oavsett utfall om vi utgår från att kyla hjälper vid stroke.

Det finns två scenarier som vi anser är huvudspår. Antingen visar det sig att kylning ger en linjär effekt. Ju mer hjärnan kyls ner desto mer skyddas den. I detta fall finns det en

naturlig plats för kylning av huvud och nacke för att kunna kyla hjärnan någon eller ett par grader mer än resten av kroppen. Man vill på grund av biverkningar som skakningar och infektionsrisk inte sänka kroppstemperaturen för mycket. I fallet att det skulle visa sig att huvuddelen av hjärnskyddet erhålls vid en 1-2 graders temperatursänkning finns alla möjligheter att BrainCools system skulle kunna användas som enda kylsystem. Smallcap lutar åt att flera metoder kommer att användas då det finns en installerad bas och alla system har för- och nackdelar.

Produkten

BrainCool visar inte upp sitt system vare sig på hemsida eller i memorandum i någon större detalj men vi vet sedan tidigare att det rör sig om en semiportabel kylenhet till vilken det kopplas en kylmossa med tillhörande enhet för nacke i vilka det cirkulerar en kall vätska.



Figur 1 Semiportabel enhet



Figur 2 Dockningsbar portabel enhet

Mössan är delad i två delar och har temperatursensorer, något som härrör från licensen med Dignitana. Det finns också en dockningsenhet som under en begränsad tid ska kunna kyla utan huvudenheten och tas med i ambulans. Vid pilotstudien i Edinburgh har 0,6 graders temperatursänkning i hjärnan uppmätts men vi har sett data från liknande system som lyckats sänka temperaturen med 1,5 grad i kliniska studier och ännu mer i sin marknadsföring vilket gör att vi inte tror att den förstnämnda siffran inte rör sig om maxprestanda utan just det proof of concept som

behövdes för att gå vidare. På grund av skallbenets isolerande egenskaper finns det anledning att tro att temperaturer under 35 grader blir svåra att uppnå via huvudkylning utan att orsaka köldskador.

BrainCool inkluderat i EuroHYP-studien

EU har startat en större studie, EuroHYP-1, för att undersöka kylnings påverkan vid ischemisk stroke. EU har avsatt runt 15 MEUR för ändamålet och studien kommer att utföras i 25 olika länder på 1500 strokepatienter. Studien annonserades 2012, har nyligen påbörjats och kommer att pågå till 2017. I studien kommer patienter med konstaterad ischemisk stroke att inkluderas om kylbehandling kan påbörjas inom sex timmar från insjuknande. Propplösande läkemedel kommer att ges och patienterna kommer att kylas ned till 33-35°C. I skrivande stund är fem företag utvalda att delta i studien med sina kylsystem. Att BrainCool blivit ett av företagen trots att deras system inte är färdigutvecklat innebär viss validering för metoden.

Det stora antalet patienter kommer att ge studien rejäl tyngd och innebär förmodligen en flygande start för kylning vid stroke i Europa om studieresultaten blir positiva. Rent krasst kan man se det som om att de företagen som är med får en fas III-studie betald av EU. Men med tanke på de pengar som står att spara vid en mer effektiv strokevård ser det ut att kunna bli en bra investering som kan komma att betala av sig flera gånger om.

EuroHYP kommer att testa en rad olika metoder för kylning och sannolikt kommer det att finnas ett spektrum av metoder att välja på i ett senare skede om det visar sig att kylning är effektivt vid stroke. Smallcap finner det sannolikt att flera metoder kommer att användas framöver. Vissa metoder kommer lämpa sig bättre för en nedkylningsfas och andra kommer att lämpa sig bättre för att upprätthålla en måltemperatur. De olika metoderna kommer också att utvärderas ur ett säkerhets- och quality of lifeperspektiv vilket också kommer att bli vägledande för vilka metoder som först kommer att etableras efter EuroHYP.

EU satsar 15 MEUR på att undersöka effekt av kylning vid stroke

Patent

Det finns en rad konkurrenter inom medicinsk kylning och en god patentstrategi kan bli avgörande för hur stor marknad ett bolag lyckas hålla. BrainCools teknologi omfattas av det patent som Dignitana har för sin kylmössa och detta patent löper till 2028. Som vi tidigare påpekat i Dignitanas fall är de två främsta egenskaperna i detta patent att mössan är uppdelad i två sektioner eftersom det krävs olika mycket kyla på olika delar av huvudet och att det i mössan finns temperaturgivare som underlättar temperaturkontroll. Dessa två egenskaper är ursprungligen designade för att göra kylprocessen så behaglig som möjligt men de ökar också kontrollen samt minskar risken för köldskador när man använder sig av lägre kyltemperaturer. 2011 lämnade Dignitana in en ansökan i USA om ett så kallat metodpatent för kylning av strokepatienter. Eftersom det finns flera aktörer som funnits med ett tag krävs det nog en relativt snäv formulering för att få igenom ett sådant. Eftersom det finns flera olika sätt att kyla finns det också sätt att komma runt olika patent, något som säkert är en stor anledning till att EU behöver finansiera en studie runt kyla mot stroke trots att det länge funnits teorier om att kyla kan hjälpa och att det finns stora pengar att tjäna.

Kylningsmarknad tinar upp?

Den befintliga marknaden för terapeutisk kylning är så vitt vi kan bedöma begränsad och det saknas det än så länge stark klinisk evidens för bredare indikationer som stroke. Det japansk-amerikanska medicinteknikbolaget Zoll, som är en av marknadsledarna, har uppskattat potentialen för terapeutisk kylning till 2500 MUSD på sikt. Ett annat mindre bolag i tidigare fas, Thermapeutix, ser en potential på 3 000 MUSD bara inom strokeindikationen. Det finns ca 15 000 sjukhus med intensivvårdsavdelningar i EU och USA. I dessa regioner finns även uppskattningsvis 90 000-100 000 ambulanser¹. Dessa stora tal absolut sett ger stöd åt de ovan nämnda bolagens bedömning. Det är sannolikt att det kommer att behövas fler än ett motsvarande BrainCoolsystem per klinik, men den prehospitala marknaden står för lejonparten av potentialen.

EuroHYP-1-studien utförs i hospital miljö och det är också denna marknad som ligger närmast till hands för BrainCool. Intuitivt finns det visserligen mycket som talar för

¹ Zoll 10-K, European Hospital and Healthcare Federation (HOPE), Medfield Diagnostics.

**Aktörer ser
marknad på 2500-
3000 MUSD på sikt**

hjärnkylning så tidigt som möjligt och att behandling påbörjas redan av ambulanspersonal på fältet, under förutsättning att patienten har drabbats av ischemisk stroke eller har hjärtstillestånd. Däremot är det som vi nämnt ovan fortfarande osäkert hur hjärnkylning påverkar slaganfall som beror på blödningar. Sammanfattningsvis behövs i flera avseenden ytterligare klinisk evidens för den prehospitaleda marknaden utöver EuroHYP-studien och vägen dit är längre.

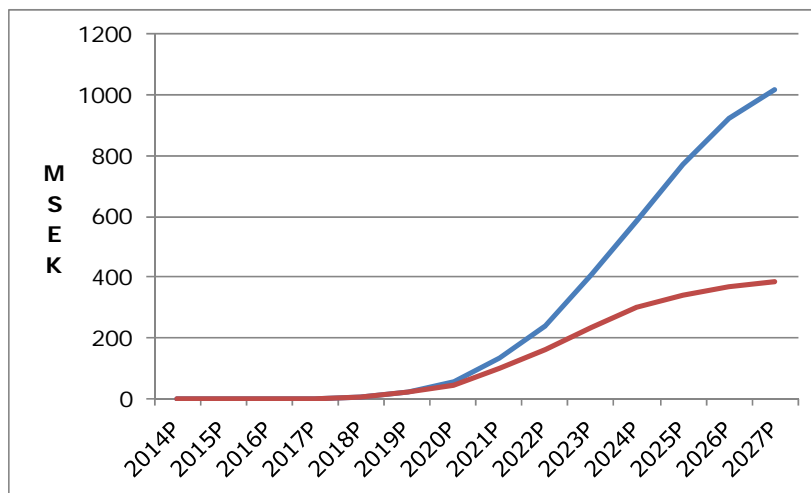
Potential för 100 000-tals kylningssystem globalt

Vi anser att en rimlig uppskattning av den potentiella hospitala marknaden i EU ligger mellan 20 000 och 30 000 system. Det kan exempelvis jämföras med den installerade basen av CT-scannern som ligger på omkring 10 000 i EU. Marknaden utanför Europa är svårare att uppskatta men med samma antaganden skulle enbart USA-marknaden uppgå till mellan 12 000 och 18 000 system. Den prehospitaleda marknaden är även den svårbedömd men stor och med en penetration på 50 % i ambulanser skulle den storleksmässigt motsvara den hospitala marknaden. I det scenariot kan vi urskilja en totalmarknad på 100 000+ system motsvarande ca 20 000 MSEK i värde, vilket är i linje med den uppskattning som BrainCool refererar till i listningsmemorandumet. Potential är givetvis i det här skedet just potential och någon befintlig marknad att tala om existerar som sagt än så länge inte.

Validering av behandling av hjärtstopp-patienter kan snabba på utrullning

Samhällskostnaden för stroke och det medicinska behovet av strokebehandlingar skapar dock förutsättningar om tekniken visar sig effektiv. Terapeutisk kylning anses som en validerad metod vid hjärtstillestånd och det är även en intressant indikation för BrainCool. Den totala potentialen för BrainCool påverkas dock inte särskilt mycket om vi även inkluderar hjärtstillestånd då incidensen är lägre än för stroke och behovet av utrustning för dessa indikationer kan sägas överlappa varandra. En validering även för hjärtstillestånd skulle dock givetvis stärka säljargumentet för BrainCool, möjliggöra en snabbare utrullning och inte minst underlätta en penetration av det prehospitaleda segmentet.

Under förutsättning att BrainCool kan etableras på såväl den hospitala marknaden som den prehospitaleda ser vi möjligheter till miljardförsäljning på kanske 15 års sikt. Vi har då utgått från BrainCool när en marknadspenetration på 15-20 %. Vi bedömer att det prehospitaleda segmentet rimligt sett kan stå för mer än halva den försäljningspotentialen.



Scenario för försäljningsutveckling för BrainCool totalt (blå linje) och för hospitala marknaden (röd linje) givet 15-20 % marknadspenetration på 15 års sikt.

Värderingsmodell ger rimlig rikt Kurs 5 SEK

Vi har räknat med en enhetspris på ca 200 KSEK och en bruttomarginal på omkring 50 %, i linje med vad vi uppskattar är normalt för medicintekniska produkter. Med antagna omkostnader på 25-30 % av försäljningen räknar vi med att BrainCool kan uppnå en rörelsemarginal på omkring 20 % på lång sikt.

Vi har delat upp våra prognoser och vår värdering med avseende på insatsskede och regioner. Värderingen är baserad på riskjusterat nuvärdesberäknat projektvärde (riskjusterat NPV). Vi har här antagit att en hospital applikation har 70 % chans att lanseras med uppskattad lanseringstidpunkt 2017-2019 (med EU tidigast). För den prehospitala användningen har vi antagit 50 %, respektive 2019-2021. Vi har använt ett avkastningskrav på 15 %.

Insatsskede	Försäljning 2025 Riskjusterat NPV Per aktie			Kommentar
	(MSEK)	(MSEK)	(SEK)	
Hospitalt EU	150	35	2,0	70% chans t lansering, 20 % marknadspenetr. lansering 2017
Prehospitalt EU	210	29	1,7	50% chans t lansering, 20 % marknadspenetr. lansering 2019
Hospitalt övr. världen	190	32	1,8	70% chans t lansering, 20 % marknadspenetr. lansering 2019
Prehospitalt övr. världen	210	40	2,3	50 % chans t lansering, 15 % marknadspenetr lansering 2021
Koncerngem.		-22	-1,3	Koncerngem. kostn. t o m 2018 (diskonterade)
Nettokassa/skuld		9	0,5	
Totalt		122	7,1	
Rabatt	30%	86	5,0	

aktier (milj.)

17,172

Smallcaps värdering baserat på summan av delarna av riskjusterade nuvärdesberäknade projektvärden.

Vi beräknar ett riskjusterat värde på ca 120 MSEK för BrainCool med dessa antaganden. Därutöver har vi lagt en rabatt på 30 % för att återspegla småbolags- och finansieringsrisk. Efter den justeringen finner vi ett motiverat riskjusterat värde på 86 MSEK eller ca 5 SEK per aktie.

En känslighetsanalys med bruttomarginal och diskonteringsränta som variabler får utseende enligt nedan, innan avdrag för rabatt. Om vi exempelvis räknar med 65 % i bruttomarginal under prognosperioden och 18 % i diskonteringsränta blir det motiverade värdet, med för exemplens skull antagen 20 %-ig rabatt, $((1-0,20) \times 10 = 8)$ SEK per aktie.

Bruttomarg.	Diskonteringsränta		
	12%	15%	18%
35%	7,2	2,8	0,9
50%	13,9	7,1	3,9
65%	19,3	16,0	10,0

Känslighetsanalys för värdering, SEK per aktie, innan avdrag för rabatt

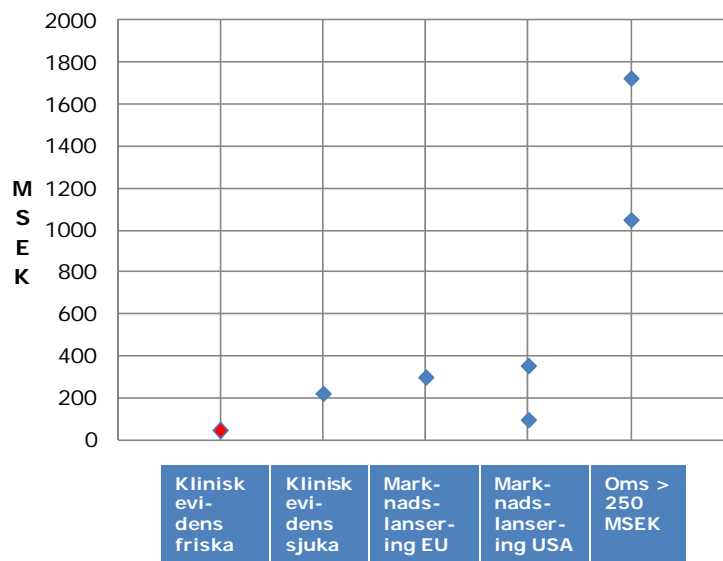
***Tillkommande
indikationer ger
ytterligare
potential***

Vi har inte tagit med nya tillkommande indikationer i vår värdering. Sannolikheten är stor att bolaget tittar aktivt på tillkommande områden, det ska emellertid vägas mot att resurserna är begränsade. Vi väljer därför att i våra modeller fokusera på stroke som lär förbli den viktigaste indikationen även framöver.

Relativvärdering pekar på bra uppvärderingspotential vid kliniska och regulatoriska framsteg

En jämförelse mellan värdering och marknadsfas för liknande bolag visar att värderingen stiger i takt med att projekten utvecklas mot marknads lansering. Jämförelsen haltar något i så måtto att inget av bolagen i översikten har produkter specifikt godkända för behandling av stroke, men här ingår bolag med tekniker för hypotermisk behandling och för behandling av hjärtstillestånd vilket är relevant i en lite vidare bemärkelse. De bolag som redan kan uppvisa försäljning av betydelse värderas naturligtvis högst och till motsvarande > 1000 MSEK. Vid ett marknadsgodkännande i EU och/eller USA och i ett fortfarande tidigt stadium av marknads lansering har emellertid värderingar på motsvarande omkring 50 MUSD observerats. Det är i våra ögon ett rimligt riktmärke för BrainCool på några års sikt när marknadsgodkännanden erhållits under förutsättning att det kan backas upp med bra kliniska data.

***50+ MUSD i
värdering vid
marknads-
godkännande?***



Jämförelse mellan värdering och marknadsfas för bolag inriktade mot akutsjukvård och terapeutisk kylning. I översikten ingår Benechill, Gaymar, Innercool, Jolife, Medfield och Medivance. BrainCool är markerat med rött. Benechills värdering är Smallcaps uppskattning.

För att nå dit behöver BrainCool genomgå produktutveckling och godkännandeprocesser och genomföra kliniska studier, sannolikt i egen regi, vilket kommer att kräva investeringar och ytterligare kapital. BrainCool har uppgett att det kommer att kosta 15-20 MSEK att färdigutveckla systemet. Till detta kommer kostnader för godkännandeprocesser och kliniska studier och vi har antagit ett kapitalbehov på ca 60 MSEK under den kommande femårsperioden. Jämförelsen pekar dock på att det finns bra förutsättningar för hög avkastning för aktieägare från dagens utgångspunkt. Om vi antar att en värdering på 50 MUSD kan uppnås 2019 och vi räknar med att totalt omkring 60 MSEK i kapitalanskaffning kommer att behöva inhämtas i omgångar under vägen för att nå dit, ger det en uppskattad genomsnittlig avkastning på ca 25 % per år jämfört med dagens värdering, givet att en investerare deltar fullt ut i kommande nyemissioner. Detta scenario ska givetvis ställas i relation till risken men förutsatt ett avkastningskrav under 25 % ser kalkylen alltså fördelaktig ut.

Jämfört med andra mindre svenska medicinteknikbolag förefaller BrainCool också lågt värderat sett till teknikvärde (börsvärde minus nettokassa) och kurs genom eget kapital:

**BrainCool lågt
värderat jämfört
med svenska
mindre
medtechbolag**

Bolag	Teknikvärde	
	(MSEK)	Kurs/EK Marknad
Dignitana	151	756% 2000 MSEK/år
Episurf	434	777% 10000 MSEK/år
Medfield	211	1162% 8000 MSEK/år
Sensodetect	60	400% 8500 MSEK/år
Vivoline	88	800% 2000 MSEK/år
Snitt	189	779%
Braincool	61	347%

Jämförelse av teknikvärde och värdering av eget kapital för mindre medicintekniska bolag, och för BrainCool.

Jämförelsen tar ingen hänsyn till klinisk utveckling eller grad av validering av teknik och ger därför begränsad vägledning men det är snabbt konstaterat att BrainCool är modest värderat i förhållande till flertalet sektorkollegor som t ex ligger 2-3 högre i värdering av eget kapital. Teknikvärden är bland annat avhängigt fas av produktutveckling och här ligger BrainCool en bit efter jämförelseobjekten men den adresserbara marknaden på ~4000 MSEK per år på sikt ligger väl i paritet med de andra bolagen.

Slutsats: Fortfarande nykomlingsrabatt på BrainCool

Vi anser att BrainCool är lågt värderat på Aktietorget idag. Det beror nog bland annat dels på begränsad kunskap om bolaget, dels på att prissättningen fortfarande präglas av avskiljningen från Dignitana där exempelvis emissionsvillkoren sattes gynnsamt för de befintliga ägarna. Det är dock ofta lönsamt att investera i avknoppningssituationer även om det lika ofta kan ta ganska lång tid innan dessa investeringar "blommar ut".

Att BrainCool fortfarande befinner sig i en relativt tidig utvecklingsfas spelar givetvis också in. Mot detta ska vägas ett stort sug efter hjärnkylningstekniker från forskningen och sjukvården. BrainCool ligger rätt i tiden med en i teorin tilltalande teknisk lösning och gynnas av den betydande satsningen på forskning kring kylningsterapier som nu görs i form av EuroHYP. Lösningen kan komma visa sig vara rätt även i praktiken i de kommande årens studier, åtminstone gav pilotstudien i Edinburgh positiva indikationer.

Som det ser ut idag verkar det inte finnas någon "magic bullet" inom hypotermibehandlingar. Det kommer knappast att bli någon ensamt rådande behandling när det gäller terapeutisk kylning utan mest troligt en kombination av olika insatser som saltlösningar, extern kylning och hjärnkylning tillsammans med trombolys.

För BrainCools del specifikt finns det i detta tidiga skede ett antal frågeställningar som lär avgöra om tekniken blir en framgång eller inte. Kan de positiva resultaten från pilotstudien i Edinburgh upprepas i den stora EuroHYP-studien och bekräfta att BrainCool kan kyla hjärnan effektivt?

En central fråga är om den begränsade kylning som BrainCool åstadkommer är tillräcklig. Hjärnkylningens neuroprotektiva effekt antas ofta öka proportionerligt i takt med att temperaturen i hjärnan sänks. 34 grader eller under verkar krävas för mer än 40 % reduktion i infarktens storlek. En nyligen publicerad större studie pekar dock på små skillnader i effekt mellan en sänkning till 36 respektive 33 grader, visserligen för hjärtstilleståndspatienter men vissa paralleller bör ändå kunna dras. Med mild kylning minskar också risken för allvarliga biverkningar från kroppskylning. Sammantaget talar mycket för att huvudkylning har en plats vid hypotermisk kylning som en kompletterande behandling även vid begränsad kyleffekt.

Prehospitalt användande kan komma att begränsas av risker i samband med kylning vid hjärnblödning. EuroHYP-1 kommer inte att ge någon vägledning i detta avseende utan fler kliniska studier kommer högst sannolikt att krävas. Behandling vid hjärtstillestånd kan dock vara en parallell möjlighet för att nå ut prehospitalt. Ledningen har även antytt att man ser andra användningsområden med betydande potential för huvudkylningstekniken.

En värdering av BrainCool i detta tidiga skede är behäftad med hög risk men det finns jämförbara situationer och relativvärderingar som ger intressant vägledning. Ytterligare kapitaliseringar kommer att behöva genomföras och vi har försökt ta höjd för detta genom att sätta en 30-procentig rabatt på våra beräknade motiverade projektvärden. Vi anser att omkring 5 SEK per aktie är en rimlig värdering idag med god potential till ytterligare uppvärdering om/när viktiga kliniska, regulatoriska och kommersiella milstolpar de kommande åren passerar, och vi bedömer att det finns rimligt goda chanser för detta.

Det blir oundvikligt att jämföra BrainCool med det tidigare moderbolaget. Dignitana står nu mer eller mindre redo att lansera i hela världen med endast en kort tid kvar till ett godkännande i USA. Ur ett regulatoriskt perspektiv ligger BrainCool efter men har å andra sidan ett stort plus i att

kylning av strokepatienter potentiellt kommer att rädda liv och minska livslång invaliditet där Dignitana har mer av en kosmetisk effekt även om det finns psykologiska aspekter som vetenskapen börjat ta alltmer hänsyn till på senare tid. När det gäller betalningsviljan för dessa två behandlingar finns det en klar vinnare och det kan eventuellt komma att visa sig även i marginaler. Även om det finns mycket kvar att bevisa och det förmodligen kommer att ta lång tid innan vi har utrett hur vården ska kyla på det mest effektiva sättet. BrainCool kommer inte heller att behöva kämpa för reimbursement på samma sätt som Dignitana och det finns en tydlig hälsoekonomisk vinst att göra genom att lindra skador vid stroke vilket är en stor fördel och borde skynda på en marknads lansering.

Ansvarsbegränsning

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

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

Smallcap.se/Smallcap.se AB

Disclaimer

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

Intressekonflikter

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

-annonsering via banners och utskick

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

Smallcap.se:s analytiker eller frilansande analytiker kan inneha värdepapper i bolag som analyseras på Smallcap.se. I förekommande fall anges det i samband med publicering av initial analys. Eget innehav uppdateras löpande och finns tillgängligt på Smallcap.se

Smallcap.se lämnar inte investeringsråd

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

Källor

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

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