

# Company Report

Datum der Veröffentlichung: 24.04.2006

## CEL-SCI Corp.

Biotechnologie

[> Click here for Disclaimer](#)

Jetzt auch der Vogel-Grippe auf der Spur

Neues Kursziel: EUR 3,00

Rating (12M):

**Spekulativ Kaufen**

seit 26.03.2004

Letzte Ratingänderung: keine

**Kursziel: €3,00 (2,35)**

seit: 24.04.2006

**Kurs (24.04.2006, 10:21 FSE): €1,02**

Hoch/Tief 250 Tage: €1,39 / 0,36

Nächstes Research: n.a.



Quelle: [www.cortalconsors.de](http://www.cortalconsors.de)

**Analyst: Dr. habil. Matthias Redenbach**

**- Dipl.-Biol. & Finanzanalyst -**

Telefon: (+49) (0) 621 / 43061-30

Email: [matthias.redenbach@midas-research.de](mailto:matthias.redenbach@midas-research.de)

### Basis Informationen

Anzahl Aktien in Mio.:	ca. 77,97
Börsenwert in Mio. €	79,5
Streubesitz:	ca. 94% %
Reuters Symbol:	CVM.A
FSE Symbol:	LSR.FSE
WKN:	871 006
ISIN:	US1508374097
Hauptindex:	AMEX
Tagesumsatz Ø 30 Tage:	2,1 Mio. USD
Tagesumsatz Ø 250 Tage:	0,35 Mio. USD
Info:	<a href="http://www.cel-sci.com">www.cel-sci.com</a>

### Zahlen je Aktie in €

	2003/04	2004/05	2005/06e
EPS	-0,048	-0,04	-0,04
KGV	n.s.	n.s.	n.s.
CashFlow	-0,048	neg.	neg.
KCV	n.s.	n.s.	n.s.
Dividende	0,00	0,00	0,00
Rendite	n.s.	n.s.	n.s.
Buchwert	0,057	0,032	n.a.
Cash	0,048	0,024	n.a.

Geschäftsjahr per 30.09.

Die CEL-SCI Corp hat in der Follow-up Studie der klinischen Phase II bei Untersuchungen von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, die mit Multikinen behandelt wurden, substantielle lebensverlängernde Effekte erzielt. Desweiteren zeigte sich eine verbesserte lokale regionale Kontrolle des Tumors. Die neuen Daten sowie die bereits positiven Ergebnisse der Phase II Studie hinsichtlich des Wirkverlaufs und der Sensibilisierung von Tumoren für die radiotherapeutische Behandlung sind gute Ausgangsvoraussetzungen für die geplante Phase III Studie.

Neben der günstigen Entwicklung im Multikine-Bereich gewinnt die zweite Entwicklungslinie von CEL-SCI, die L.E.A.P.S.-Technologie, aufgrund der intensiven Suche nach Impfstoffen und Medikamenten im Kampf gegen die Vogelgrippe immer mehr an Bedeutung. Die Firma hat daher aktiv begonnen, im Rahmen von Kooperationen das Spektrum von CEL-1000 im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen den Vogelgrippe-Erreger in den USA sowie in Europa genauer zu ergründen.

# Company Report

## Die CEL-SCI-Story im Überblick

### Durchstarten nach dem Dornröschenschlaf

Im letzten Company Profile zur CEL-SCI Aktie, das knapp zwei Monate zurückliegt, konnten wir über die positive Entwicklung der Firma berichten. Die nachrichtenarme Zeit der letzten 12 Monate, die das Unternehmen neben solider Forschungsarbeit zur notwendigen Beantragung der klinischen Phase III Studie bei der FDA bzw. den kanadischen Behörden nutzte, scheint sich gelohnt zu haben. Neben der Zulassung zur klinische Phase III Studie in Kanada, über die wir bereits berichten konnten, wartete die Firma vor kurzem mit weiteren interessanten Ergebnissen und Neuigkeiten auf.

### Multikine kann möglicherweise das Leben von Krebspatienten verlängern

CEL-SCI hat eine **Follow-up Studie** zur durchgeführten klinischen Phase II Untersuchung vorgenommen. In einer Follow-up Studie wird der Gesundheitszustand der an der Studie beteiligten Probanden nach einer längeren Zeitspanne evaluiert. Die mit Multikine behandelten Patienten der klinischen Phase II Studie wurden über einen längeren Zeitraum nach der Behandlung verfolgt und im Durchschnitt nach 3 Jahren wieder untersucht. Im aktuellen News Release der Firma berichtet das CEL-SCI Management nun, dass **Patienten mit Multikine-Behandlung substantiell länger lebten** als Patienten ohne Multikine-Behandlung. Außerdem informierte die Firmenleitung auch über eine positive Entwicklung hinsichtlich abnehmender Rezidivfälle bei mit Multikine behandelten Patienten. In der genannten Pressemitteilung werden aufgrund der noch ausstehenden Veröffentlichung der Daten keine konkreten Zahlen genannt. **Ohne verlässliches Zahlenmaterial lässt sich daher keine abschließende Evaluation erstellen.** Sollte sich aber die Datenlage in der beschriebenen Art bestätigen, und wir gehen zum jetzigen Zeitpunkt davon aus, dann gewinnt das Produkt Multikine weiteres Potential und CEL-SCI damit an Wert.

### Best mögliche Konstellation kann Aktie „boosten“

Ungeachtet der genannten positiven Ergebnisse fährt die Firma zur Zeit mit angezogener Handbremse. Ausschlaggebend hierfür ist die ausstehende FDA Zulassung der geplanten klinische Phase III Studien mit Multikine. Das Management setzt trotz der Phase III Bewilligung der kanadischen Behörden zur Zeit ausschließlich auf das „Go“ der FDA, was kritisch zu bewerten ist. Aufgrund des außerordentlich intensiven und strickten Prüfungsverfahrens der US-amerikanischen Behörden ist ein positiver Bescheid fast gleichbedeutend mit der Zulassung in allen weiteren Ländern und würde sich daher trotz längerer Wartezeit sehr günstig für die weiteren Untersuchungen der Firma auswirken. Ideal wäre eine **zügige positive Antwort der FDA**, verbunden mit der **Publikation der vollständigen Daten zur lebensverlängernden Wirkung** von Multikine. In diesem Fall ist mit einem deutlichen Wertzuwachs der Aktie zu rechnen, da die Chancen, das Produkt am Markt zu platzieren, auf über 50% steigen.

## Die Multikine Story – Multikine, ein mögliches „allround“ Medikament in der Krebstherapie

Das Management und die Wissenschaftler von CEL-SCI sind von Beginn des Multikine-Projektes an von der Wirksamkeit von Multikine absolut überzeugt und haben seither beharrlich an der Entwicklung und Realisierung von Multikine als Krebsmedikament gearbeitet. Das Multikin-**Grundkonzept** geht auf Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung des **Max Planck Instituts in Freiburg** zurück. CEL-SCI hat in den vergangenen Jahren zum Einen die Technologien und

# Company Report

Produktionsstätten entwickelt, um den natürlichen **Immunmodulator-Mix** in bester Qualität reproduzierbar herstellen zu können. Zum Anderen wurden ausgedehnte klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen von Multikine durchgeführt.

**Erste klinische Tests wurden bereits 1991** an einer kleinen Patientengruppe mit fortgeschrittenem Kopf- und Halskrebs durchgeführt. Obwohl die Probanden bereits chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt wurden, entwickelten sich Rezidive, d.h. der Tumor kehrte zurück. Die Behandlung dieser Patienten mit Multikine zeigte erstmalig das mögliche Potential. Drei der vier Patienten sprachen auf die Anwendung an und wiesen eine erhebliche Tumorreduktion auf. Entscheidend war außerdem das Ausbleiben von signifikanten Nebenwirkungen, wie sie erst kürzlich mit immunmodulatorisch wirkenden Therapeutika in Großbritannien beschrieben wurden.

Bisher wurden **220 Patienten** mit Multikine im Rahmen klinischer Tests untersucht, deren Ergebnisse mittlerweile in zwei wissenschaftlichen, „peer reviewed“ Fachzeitschriften publiziert vorliegen:

- **Timar et al., 2005 Journal of Clinical Oncology Vol.23**
- **Timar et al., 2003 The Laryngoscope Vol. 113**

Die entscheidenden Erkenntnisse sind folgende:

- **Verträglichkeit:** Die Applikation von Multikine war sicher und die verabreichten Gaben wurden **gut vertragen**.
- **Wirkweise:** Multikine führt über eine **synergistische Wirkkette** zur Bekämpfung von Tumorzellen.
- **Wirkung:** Multikine hat möglicherweise **lebensverlängernde Wirkung**. Multikine scheint eine große Anzahl von **Tumorzellen für Chemo- bzw. Strahlentherapie zu sensibilisieren**.

Die **Verträglichkeit** ist sicherlich von großer Bedeutung und ein Indikator, dass mit großer Wahrscheinlichkeit auch in der anstehenden Phase III Studie, die mit einer wesentlich größeren Probandengruppe durchgeführt wird, keine signifikanten Nebenwirkungen auftreten werden.

Die **Wirkweise** von Multikine ist zur Zeit nicht vollständig bekannt, aber es lassen sich erste Ansatzpunkte für selbige erkennen. Multikine besteht aus einer natürlichen Mischung von Immunmodulatoren, die auf unterschiedlichen Ebenen verschiedene Bestandteile des Immunsystems gegen die entarteten Krebszellen aktivieren. In Multikine vorhandene **Tumornekrosefaktoren** (z.B. TNF-alpha) führen zur Freisetzung von Tumorantigenen (tumorspezifische Proteine), die von speziellen Zellen des Immunsystems, wie z.B. dendritischen Zellen, aufgenommen werden und diese auf der Oberfläche abbilden. Die Freisetzung und Oberflächenpräsentation von tumorspezifischen Antigenen ist eine wichtige Voraussetzung zur generellen Aktivierung einer Immunantwort gegen die Tumorzellen und kennzeichnet die entarteten Zellen als „nicht eigen“. **Tumor-antigenpräsentierende Zellen** wandern in die Lymphknoten. In den Lymphknoten kommt es dann durch spezifische Cytokine aus dem Multikine-Mix zur Induktion einer starken Vermehrung von tumorspezifischen T-Zellen, die durch den Kontakt mit Tumor-antigenpräsentierenden Zellen aktiviert werden. CD4 T-Helferzellen werden dann aus den Lymphknoten durch chemotaktische Faktoren in den Tumor gelenkt, wobei es zu einer Umkehrung des Verhältnisses von **T-Helferzellen (CD4)** und

# Company Report

cytotoxischen T-Zellen (CD8) kommt, so dass mehr CD4 als CD8-Zellen im Tumorgewebe vorliegen. Dies soll zu einer weiteren Zerstörung von Tumorzellen führen und mit den identifizierten Nekrosen im entfernten Tumorgewebe korrelieren. Außerdem induziert der in Multikine vorliegende Modulator GM-CSF eine Rekrutierung von neutrophilen Lymphozyten, die ebenfalls zu einer Zerstörung der Tumorzellen führt. Letztendlich glauben die CEL-SCI Wissenschaftler, dass es durch die Cytokingaben in Multikine sowie durch die Induktion der Cytokinproduktion von in den Tumor eingewanderten Immunzellen zu einer massiven Fibrose kommt. Hierbei wandern Bindegewebszellen (Fibroblasten) in den Tumor und sind für die Narbenbildung verantwortlich. Die Zusammenhänge sind in der Abbildung 1 schematisch zusammengefasst.

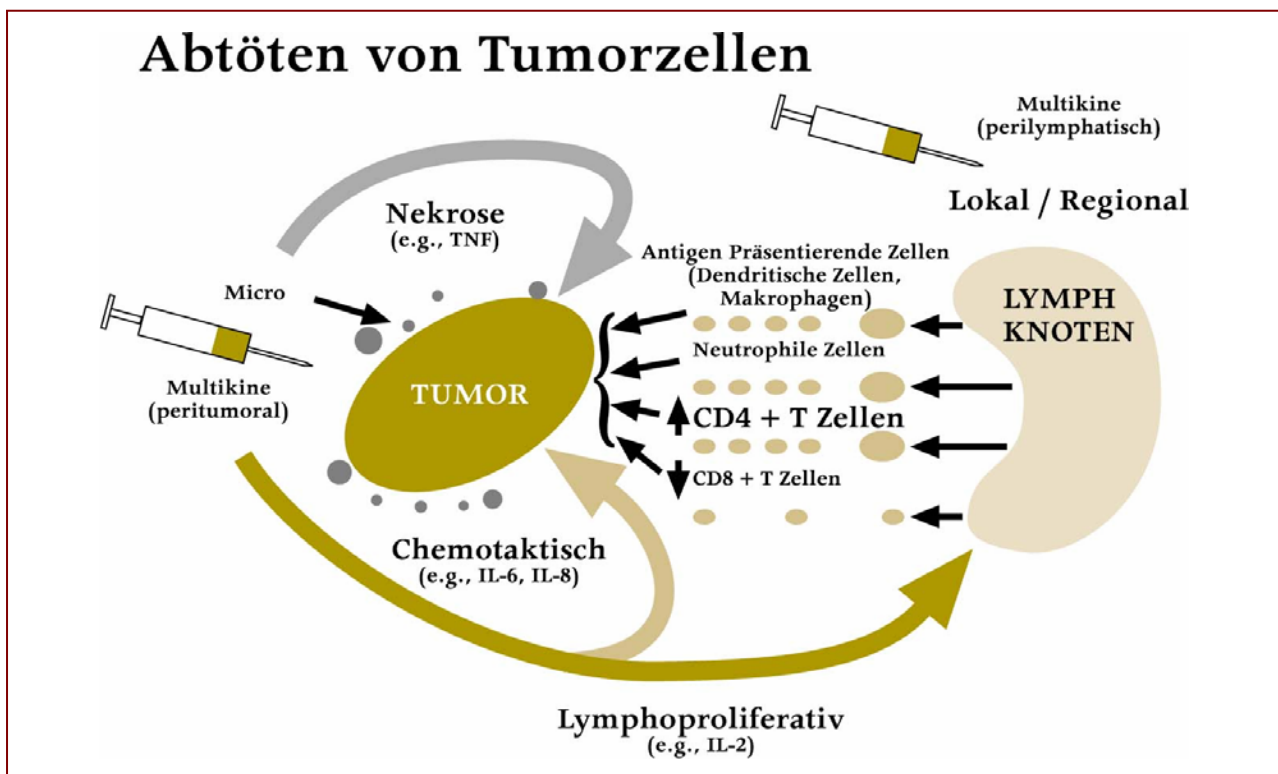


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Multikine Wirkweise (nach CEL-SCI).

Der günstige Einfluss von Multikine in der Krebstherapie wurde aufgrund strategischer Überlegungen vom CEL-SCI Management von Anbeginn auf fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle fokussiert. Daneben wurden erste Versuche an Prostata – Krebs-Patienten durchgeführt, die nach Aussage von CEL-SCI erfolversprechende Ergebnisse lieferten. Aufgrund der Wirkweise von Multikine ist es daher sehr wahrscheinlich, dass Multikine prinzipiell auf alle soliden Tumoren anwendbar ist und nicht nur auf die jährlich begrenzten 500. 000 Hals und Kopfkrebspatienten (weltweit) beschränkt bleibt. Von außerordentlichem Vorteil ist hierbei die sensibilisierende Wirkung von Multikine auf Tumorzellen für die Chemo- und Strahlentherapie, die die universelle Einsetzbarkeit des Produktes in der Krebstherapie unterstreicht. Im günstigsten Fall könnte sich Multikine als **Standardmedikament** in der **kombinierten Krebstherapie** entwickeln.

# Company Report

## L.E.A.P.S. – Innovative und viel versprechende „Immuntechnologie“ aus der Grundlagenforschung

Das Ligand Epitope Antigen Presentation System (L.E.A.P.S) ist eine innovative CEL-SCI Technologie, die gezielt die Immunantwort gegen Krankheitserreger aktivieren kann. Die Immunspezialisten von CEL-SCI unter Leitung des Immunologen Dan Zimmermann arbeiten zur Zeit erfolgreich an neuen Wirkstoffen, die das körpereigene Immunsystem gegen Viren (Vogelgrippe, AIDS, Herpes), Parasiten (Malaria) und pathogene Bakterien (Mycobakterien) aktivieren. Das Grundprinzip soll daher kurz skizziert werden.

### Konventionelle Abwehrschlacht im Körper als Vorlage zu neuen Produkten

Unser Körper verfügt über verschiedene **komplexe Systeme**, die Angriffe von Viren, Bakterien und Parasiten erfolgreich in jeder Sekunde unseres Lebens abwehren und ohne die ein Überleben in unserer „natürlichen“ Umgebung nur sehr schwer vorstellbar wäre. Jedoch können Lebensumstände (**Ernährungslage, physische und psychische Belastung**) das Abwehrnetzwerk schwächen. Aber selbst unter den besten Voraussetzungen können aggressive Mikroorganismen und Viren dieses **Abwehrsystem aushebeln, überlisten** und damit zur Erkrankung führen.

Eine sehr effektive und seit fast zweihundert Jahren bekannte Art der Unterstützung der körpereigenen Abwehr ist die **Impfung oder Immunisierung**. Hierzu wird eine Teil oder der inaktive gesamte pathogene Organismus in den Körper eingebracht und eine **Infektion simuliert**, die letztendlich zu einem erweiterten Schutz führt.

Ungeachtet großer Fortschritte in unserem Wissen über die Abwehrsysteme gibt es eine Vielfalt offener Detailfragen, die **intensiv bearbeitet** werden und ein **hochkompetitives Forschungsfeld** und **lukratives Forschungsgebiet** umreißen. Grundsätzlich und sehr vereinfachend kann die körpereigene Abwehr gegen Mikroorganismen und Parasiten in zwei Grundsysteme aufgegliedert werden:

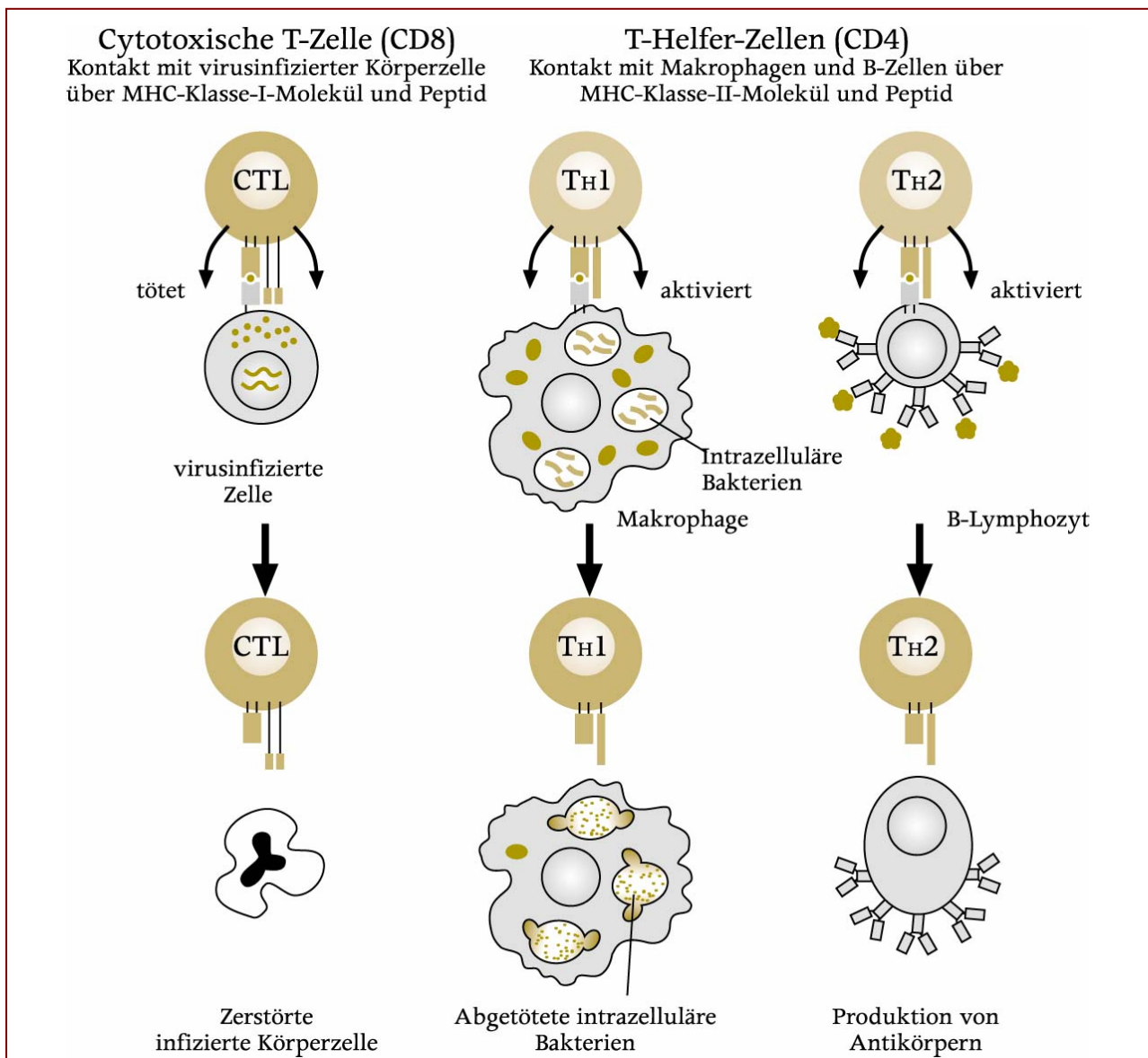
#### *Das angeborene zellbasierte Abwehr-System*

Durchdringen Mikroorganismen die Oberflächenepithelien des Körpers, dann werden sie von einer Reihe bereits vorhandener, aktiver Zellen und Moleküle attackiert. **Fresszellen (phagozytische Makrophagen)**, die Rezeptoren für bakterielle Oberflächen-Strukturen bzw. – Moleküle tragen und diese damit erkennen, „fressen“ die Eindringlinge. Dabei kommt es zu einer Ausschüttung von biologisch aktiven Molekülen (**Cytokinen und Chemokine**), die weitere Blutzellen anlocken, diese in die Abwehrschlacht verwickeln und damit eine **Entzündungsreaktion** auslösen. Hierbei kommt es zu einer Erweiterung der **lokalen Blutgefäße** und damit zu einem **höheren Blutfluss**, der weitere Abwehrzellen in die betroffenen Bereiche bringt. In einem späteren Stadium der Entzündung treten Lymphozyten in Erscheinung, die sowohl infizierte Zellen nach Aktivierung erkennen und zerstören können (**cytotoxische CD8 T-Zelle**) wie auch T-Helferzellen (CD4 T-Zellen), die eine wesentliche Rolle bei der erworbenen, humoralen Immunantwort spielen (Abbildung 2).

# Company Report

## Das erworbene, antikörper-basierte Abwehrsystem

Spezialisierte phagozytische Zellen (**dendritische Zellen**) patrouillieren im Gewebe auf der Suche nach Zellen, in denen sich entzündliche Prozesse entwickelt haben. Diese phagozytischen Zellen nehmen ständig extrazelluläre **nicht körpereigene Bestandteile** (Bakterien, Viren) auf, zerlegen diese in kleinere Bestandteile (Peptide), die sie auf Ihrer **Oberfläche präsentieren** und werden daher auch als **antigen-präsentierende Zellen** bezeichnet. Die Präsentation ist Voraussetzung für die Aktivierung eines Spektrums weißer Blutzellen (cytotoxische Zellen und T-Helferzellen) in den Lymphknoten.



**Abbildung 2:** Interaktion zwischen cytotoxischen T-Zellen und T-Helferzellen ( $T_H$ ) mit infizierten Körperzellen, Makrophagen und B-Lymphozyten im Rahmen der zellulären und humoralen Immunantwort (nach Janeway et al. 2002, modifiziert).

# Company Report

Antikörper werden ausschließlich von **B-Lymphozyten** produziert, die aber hierzu von T-Helferzellen aktiviert werden müssen. Diese wiederum werden hauptsächlich von dendritischen „Fresszellen“ aktiviert. Hierzu präsentieren die dendritischen Zellen prozessierte Bestandteile der „Eindringlinge“ auf Ihrer Oberfläche und treten in direkten Kontakt mit den T-Lymphozyten.

Dieser Kontakt wird über sog. **T-Zellrezeptoren** auf den T-Zellen vermittelt, die das auf der Oberfläche abgebildete „fremde“ Peptid erkennen. Zusätzlich ist für diese Wechselwirkung die Interaktion der T-Zelle mit dem **MHC-Komplex** (Major Histocompatibility Complex) auf der Oberfläche der antigen-präsentierenden Zelle notwendig. Erst dieser intensive Kontakt macht die T-Zellen „scharf“ und führt zur Ausbildung von **bewaffneten T-Effektorzellen**. Diese wiederum vermehren sich und können als cytotoxische T-Zellen spezifisch infizierte Körperzellen direkt abtöten, oder als sog. T-Helferzellen, B-Lymphozyten zur Produktion von Antikörpern veranlassen bzw. auf Makrophagen (Fresszellen) stimulierend einwirken. Eine weitere und wichtige Folge ist die Ausbildung von **Gedächtniszellen**, die bei einem erneuten Kontakt mit dem Eindringling schneller das Abwehrsystem in Stellung bringen und die Zeit von der Erkennung bis zur Bekämpfung z.B. mittels Antikörper verkürzen.

## *Impfungen - das klassische Konzept*

Bei der **klassischen Immunisierung**, d.h. der Impfung eines Menschen gegen bakterielle bzw. virale Erreger, wird dem Körper eine Infektion vorgetäuscht. Hierzu werden entweder **abgetötete** bzw. **attenuierte**, d.h. nicht mehr pathogene aber lebende Mikroorganismen appliziert oder spezifische **aufgereinigte Proteinbestandteile der Erreger** in den Körper eingebracht. Die oben beschriebenen Prozesse führen dann zur Ausbildung der spezifischen „Schutz-Zellen“, die bei einer erneuten Infektion mit dem gleichen Krankheitserreger ohne wesentliche Zeitverzögerung eine wirksame Abwehr leisten.

Für eine breite Palette von Krankheitserregern konnten effiziente Impfstoffe entwickelt werden, was teilweise sogar zu einer **Ausrottung** von Erregern (z.B. **Pocken**) führte. Ungeachtet dessen gibt es mikrobiell verursachte Erkrankungen, für die eine verlässliche Immunisierung bisher noch nicht realisiert werden konnte, wie z.B. gegen *Plasmodium falciparum* (Malaria-Erreger), HIV (AIDS-Virus), *Mycobacterium tuberculosis* (Tuberkulose), *Mycobacterium leprae* (Lepra) etc. Die Gründe hierfür sind zum Einen im Lebenszyklus und der spezifischen Einnistung der Krankheitserreger in Human-Zellen, wie im Falle von *Plasmodium* zu suchen, oder aber zum Anderen in der ständigen Veränderung und Variabilität des Erbgutes der Krankheitserreger. Die aktuelle Situation zur Vogelgrippe dokumentiert das mögliche Risiko, das von schnell verändernden viralen Krankheitserregern ausgeht. **Diese potentielle Bedrohung wird auch in der Zukunft nichts von ihrer Brisanz verlieren und die Entwicklung von neuen Technologien und Produkten zur Impfstoffherstellung bzw. gezielten Immunmodulation gehört zu den wichtigsten Märkten im Pharmabereich.**

## **CEL-SCI vor Quantensprung im Immunbusiness ?**

Die CEL-SCI Forscher um Dan Zimmermann haben sich deshalb das Ziel gesetzt eine neue Generation von **Vaccinen** gegen Krankheitserreger wie **Malaria, Aids und Herpes** etc. zu entwickeln. Ansatzpunkt hier war die Überlegung, die für die Immunantwort notwendigen Wechselwirkungen der involvierten Zellen über ihre Oberflächenrezeptoren zu beschleunigen. Wie ausgeführt ist die Aktivierung der T-Zellen ein entscheidender Schritt, der die gleichzeitige

# Company Report

Erkennung der „Fremdbestandteile“ mit den MHC - Molekülen an der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen voraussetzt. Bei den abgebildeten Fremdbestandteilen auf der Oberfläche handelt es sich um eine kurze Abfolge von Aminosäuren (Peptide), die auch synthetisch im Labor hergestellt werden können.

Die Idee der CEL-SCI Wissenschaftler ist, Peptide (Antigene) von Krankheitserregern mit definierten Peptiden des MHC-Klasse-I-Komplex bzw. Klasse-II-Komplex zu koppeln. Diese sollen von den T-Zellrezeptoren gebunden werden, hiermit zur Aktivierung der verschiedenen T-Zell-Klassen führen und letztendlich die Auslösung der natürlichen Immunabwehr-Kaskaden beschleunigen. Bisher wurden von den CEL-SCI Mitarbeitern zwei unterschiedliche MHC-Peptide charakterisiert, die sich zur Kopplung mit Antigenen verschiedener Krankheitserreger zur Immunstimulation eignen (MHC I:  $\beta$ -Microglobulin aa 38-50; MHC II:  $\beta$ -chain aa 135-149). Hierbei zeigte sich wie erwartet, dass abhängig von der Art der verwendeten Peptide, unterschiedliche T - Zell-Fraktionen stimuliert werden können.

Erste Versuche im Tiermodell zeigten erfolgversprechende Ergebnisse bei der Immunisierung von Mäusen mit Peptid-Konjugaten definierter Herpes Simplex Virus Epitope und den genannten Bestandteilen der MHC-I bzw. MHC-II-Komplexe, wie aus Abbildung 3 zu erkennen ist. MHC-I gekoppelte HSV-Antigene bieten vollständigen Schutz gegen die anschließende Infektion mit HSV.

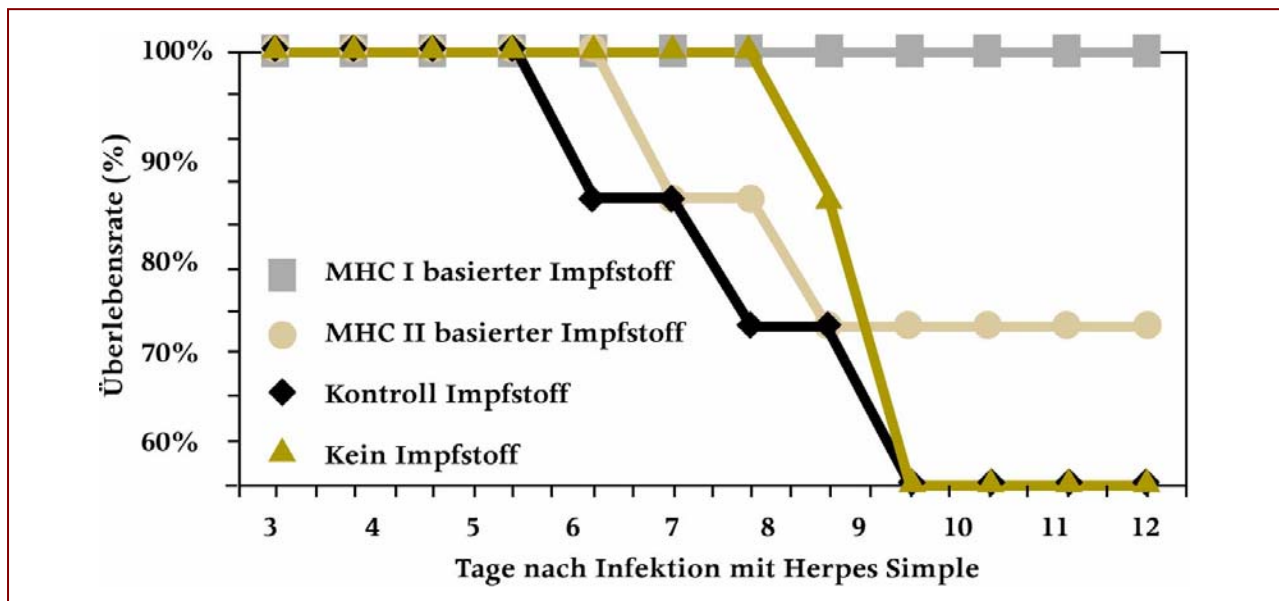


Abbildung 3: Überlebensrate von HSV infizierten Mäusen nach Immunisierung mit zwei unterschiedlichen CEL-SCI Impfstoffvarianten (nach CEL-SCI).

## CEL-1000 – Zufallsprodukt mit außerordentlich großem Potential ?

Neben der Untersuchung viraler Krankheitserreger wie HSV, HIV steht das Genus *Plasmodium* (Malaria-Erreger) ganz oben auf der Agenda der CEL-SCI Immunologen. Malaria ist für den Tod von mehr als 1 Millionen Menschen jährlich, weltweit verantwortlich. Mehr als 2 Milliarden Menschen sind dem Risiko einer Erkrankung ausgesetzt (WHO, Malaria Bericht 2005).

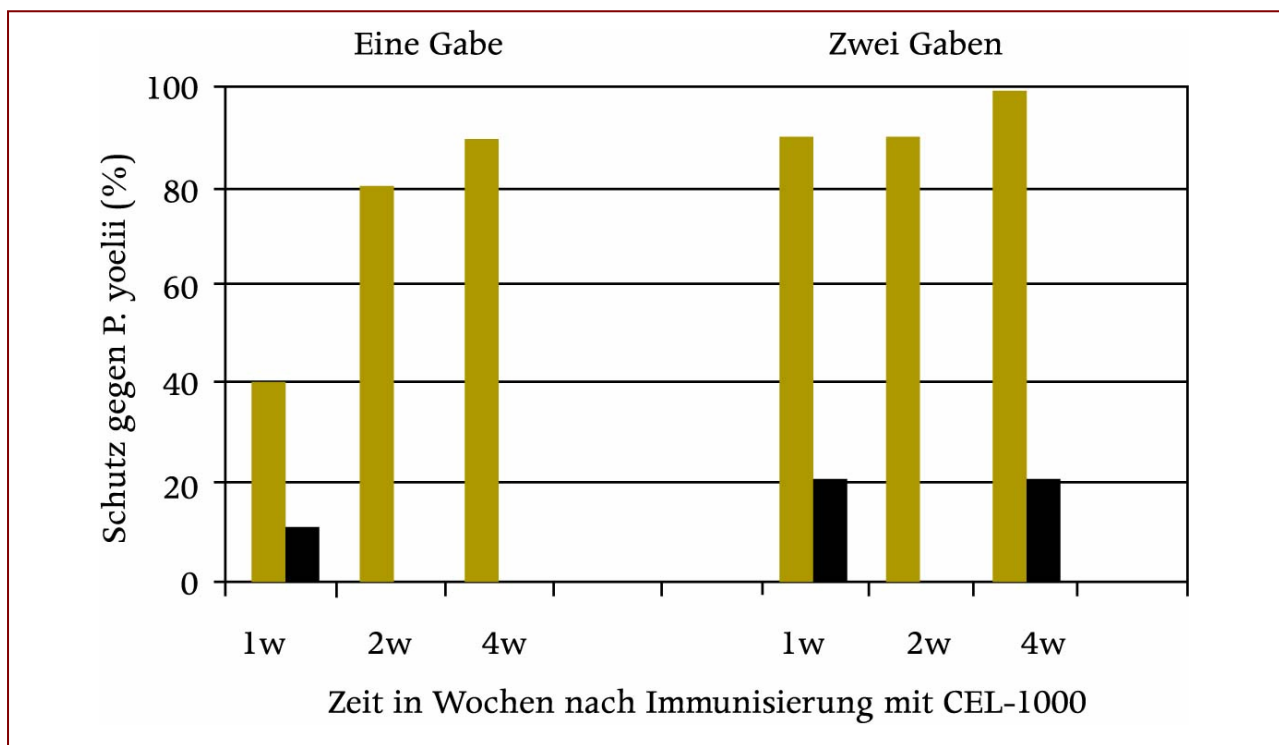


# Company Report

Diese Zahlen im Blick lassen daher die zufällig entdeckte Wirkung des patentierten CEL-SCI Produktes **CEL-1000** in einem anderen Licht erscheinen. Mittels der ausführlich beschriebenen L.E.A.P.S Technologie wurde in einem Team aus Mitgliedern des **Malaria Programms des Naval Medical Research Center Silver Springs, der Johns Hopkins University Baltimore** und CEL-SCI das Potential der Technologie zur Immunisierung gegen *Plasmodium* am **Maus-Tiermodell** untersucht. Hierzu wurden die bereits erwähnten MHC-I und II - Peptide mit dem *Plasmodium yoelii* Peptidepitop HEP17 konjugiert und mit den entsprechenden Kontrollen (MHC Peptide und HEP 17 nicht konjugiert) Mäusen injiziert. Danach wurden die Mäuse mit *Plasmodium yoelii* Sporozoiten infiziert. Bei hoher Gabe der beiden LEAPS Konjugate (25 µg) sowie HEP17 alleine konnte ein ähnlich hoher Schutz in allen Fällen erzielt werden (90-100%). Bei suboptimaler Gabe (5µg) der Konjugate zeigte sich das MHC I - Derivat dem MHC II - Derivat überlegen, vermittelte aber keinen besseren Schutz als das *Plasmodium* Epitop HEP17 alleine. In allen Fällen konnten HEP17 spezifische Antikörper nachgewiesen werden, nicht aber in den MHC Kontrollen. **Überraschend jedoch war, dass, obwohl das reine MHC-I-Peptid (CEL1000) kein *Plasmodium*-Epitop aufwies, ein 100% iger Schutz in den Mäusen bei suboptimalen Gaben (5µg) generiert wurde.**

Um die Geschwindigkeit der Immunisierung und die anhaltende Wirkung von CEL-1000 nachzuprüfen wurden verschiedene Experimente durchgeführt. Diese zeigten, dass der *Plasmodium*-Schutz bereits eine Woche nach der letzten Applikation bei zwei Gaben (Abstand von drei Wochen) bestand (Abbildung 4).

Außerdem zeigte sich der Schutz als dauerhaft. Noch **nach vier Monaten** und einer zusätzlichen CEL-1000 Gabe besaßen noch 80% der Mäuse einen ausreichenden Schutz gegen *P.yoelii* Sporozoite. Der Wirkmechanismus von CEL-1000, der zum schnellen und nachhaltigen Schutz gegen *Plasmodium yoelii* führt, ist noch nicht bekannt, scheint aber mit der **Bildung von INF-γ** sowie der **Aktivierung von CD4 Zellen** im Zusammenhang zu stehen.



# Company Report

**Abbildung 4:** Kinetik des Schutzes gegen *P. yoelii* nach einmaliger oder zweimaliger Gabe. Braune Balken: CEL-1000 immunisierte Mäuse. Schwarze Balken: Mäuse ohne CEL-1000 nur mit Adjuvans als Kontrolle (nach Charoenvit et al., 2004, modifiziert).

Das Management von CEL-SCI sieht aufgrund der überraschend positiven Ergebnisse bezüglich der Wirkung gegen den Plasmodium-Stamm *P.yoelii*, die Möglichkeit gegeben, dass CEL-1000 alleine einen ähnlich schnellen und wirksamen Schutz gegen das **Vogelgrippe-Virus H5N1** aufweisen könnte. Diese Hypothese wird zur Zeit durch die US Behörden **im National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)** im Rahmen von breit angelegten Tests mit verschiedenen Produkten durchgeführt. Neben einem möglichen direkten Einfluss von CEL-1000 hinsichtlich der Immunisierung gegen die Vogelgrippe ist es außerdem nach Meinung von CEL-SCI Vertretern denkbar, dass CEL-1000 die Wirkung des zur Zeit verfügbaren suboptimalen Impfstoffes „**vaccine 1203**“ gegen Vogelgrippe (Treanor et al., 2006; **New England Journal of Medicine Vol. 354**) als Adjuvans verstärken und damit verbessern könnte. Sollte dies in der Tat der Fall sein und sich eine signifikante unterstützende Wirkung durch CEL-1000 nachweisen lassen, könnte diese CEL-SCI Entwicklungslinie Multikine als Leadprodukt der Firma ablösen. CEL-SCI hat deshalb kürzlich, um dieser neuen Entwicklung Rechnung zu tragen, ein Patent für CEL-1000 in Verbindung mit seinen möglichen Eigenschaften als Adjuvans oder als solitärer Wirkstoff gegen Vogelgrippe Viren beantragt.

## Marktpotential und Produktbewertung

CEL-SCI hat mit Multikine und CEL-1000 zwei sehr viel versprechende Präparate in der Pipeline, die bei einer Markteinführung über ein sehr hohes Umsatzpotenzial verfügen. Bis zur Marktreife erfordern beide Produkte allerdings noch hohe Investitionen an Zeit und Geld. Bedingt durch das bereits erreichte Entwicklungsstadium bestehen dabei beträchtliche Differenzen im Hinblick auf die Erfolgswahrscheinlichkeit, so dass beide **Produkte separat zu betrachten** sind.

Nach jahrelanger Grundlagenarbeit befindet sich **Multikine** unmittelbar vor dem Beginn der abschließenden Testphase III. Die kanadischen Behörden haben bereits die Genehmigung für das weitere Procedere erteilt, so dass nun auch ein entsprechender Schritt von der FDA erwartet werden kann. Während der Phase-III steigt die Wahrscheinlichkeit der Zulassung auf 70 bis 80%, während der entsprechende Wert zum jetzigen Zeitpunkt noch auf 50% zu taxieren ist. Die Entwicklung von **CEL-1000** befindet sich dagegen noch im Frühstadium. Produkte in der präklinischen Phase verfügen dabei in der Regel über eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 2%, die auch in der Phase I lediglich im einstelligen Bereich verbleibt.

In unserem Bewertungsmodell müssen nun einerseits die großen Potentiale der beiden Produkte angemessen berücksichtigt werden. Diese sollten mit der Wahrscheinlichkeit von Erfolg und Misserfolg der Forschungsaktivitäten gewichtet und anschließend auf einen einheitlichen Unternehmenswert verdichtet werden. Zur Ermittlung des Barwerts zukünftiger Umsätze bedienen wir uns dabei eines *Discounted-Cashflow-Modells*, bei dem die zu erwartenden Zahlungsmittelüberschüsse mit einem angemessenen vorsichtigen Zinssatz von 20% diskontiert werden. Die Abbildung verschiedener Entwicklungsstränge erfolgt über eine Szenarioanalyse, bei der wir uns auf die wichtigsten denkbaren Entwicklungen fokussieren. Im Anschluss erfolgt eine Umrechnung der einzelnen Szenarien auf einen **wahrscheinlichkeitsgewichteten Unternehmenswert**.

# Company Report

## Verlustszenario

Angesichts der nach wie vor umfassenden Aufgaben, die im Rahmen der Testverfahren zu absolvieren sind, ist es immer noch denkbar, dass es dem Unternehmen nicht gelingt, für ein Produkt die Zulassung zu erhalten. Wir modellieren daraus die von uns als „Verlustszenario“ bezeichnete pessimistische Variante, bei der die Gesellschaft nach einer weiteren Forschungsphase in fünf Jahren die Geschäftstätigkeit einstellt. Darüber hinaus kalkulieren wir keinen Restverkaufserlös aus den bestehenden Patenten oder der geleisteten Entwicklungsarbeit ein. Bei diesem *Worst-Case-Szenario* droht für den Investor der Totalverlust des eingesetzten Kapitals, gleichbedeutend mit einem Verlust in Höhe der aktuellen Marktkapitalisierung von USD 97,2 Mio. Wir taxieren für diese Variante eine **Wahrscheinlichkeit von 50%**. Angesichts der derzeitigen Positionierung von Multikine zwischen Phase II und III halten wir diese Einschätzung für ausreichend konservativ.

## Basisszenario Multikine

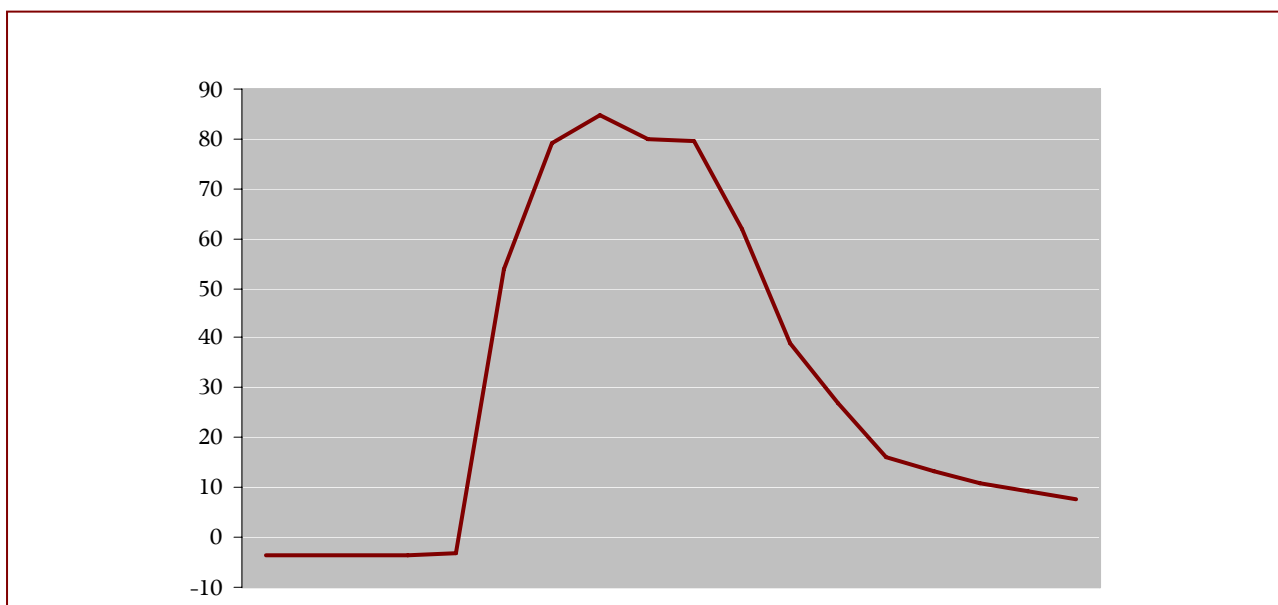
Bei dem zweiten möglichen Entwicklungspfad, dem „Basisszenario Multikine“, berücksichtigen wir **lediglich die möglichen Erlöse des Präparats aus der Anwendung im Bereich Kopf- und Halskrebs**. Nach Angaben des Unternehmens haben sich die Rahmenbedingungen in diesem Bereich seit der Erstellung unserer Erststudie (März 2004) nicht wesentlich verändert. Die Zahl der weltweiten Fälle bei diesen Krebsvarianten bewegt sich im Bereich von 0,5 Mio. p.a., mit eher steigender Tendenz. Aufgrund der Ernährungsgewohnheiten liegt der Schwerpunkt der Erkrankungsfälle mit 70-80% in Asien, gefolgt von Europa (100.000 p.a.) und den USA (40.000 p.a.). Die Behandlung der Patienten mit Multikine würde dabei im Rahmen eines dreiwöchigen Behandlungszyklus mit mehreren Injektionen erfolgen. CEL-SCI schätzt den Preis für diese Prozedur derzeit auf etwa USD 20-25 Tsd. pro Person. Aus Vorsichtsgründen kalkulieren wir einen Abschlag ein und rechnen weiterhin mit lediglich USD 15 Tsd. Auch den erzielbaren Marktanteil lassen wir mit 5 Prozent in den USA und 8 Prozent im Rest der Welt konstant, womit das **maximale jährliche Umsatzpotenzial bei 615 Mio. US-Dollar verbleibt**. Eine wesentliche Änderung gegenüber unserem vorherigen Bewertungsmodell ergibt sich allerdings bei der Zeitstruktur der möglichen Markteinführung des Produkts. Anders als ursprünglich vorgesehen, musste das Jahr 2005 insbesondere dafür genutzt werden, die positiven Resultate der Forschungsarbeit in Fachkreisen und Zeitschriften bekannt zu machen, um damit eine starke Lobby für das weitere Verfahren zu schaffen. Die FDA-Genehmigung von Phase III hat sich im Rahmen dessen deutlich verzögert. Die von uns bislang erwartete Zulassung im Jahr 2008 ist nun nicht mehr erreichbar. Unsere neue Projektion erfolgt betont konservativ und prognostiziert die Markteinführung erst für das Jahr 2011. Bis dahin sollten die Kosten der Gesellschaft für die Forschung und Entwicklung kontinuierlich ansteigen. Für das laufende Jahr rechnen wir hier zunächst mit Kosten von USD 4 Mio., die in den Folgeperioden sukzessive um eine Mio. pro Jahr ansteigen. Gegenüber unseren früheren Prognosen sind die **Aufwendungen der Phase III-Studie** damit allerdings **deutlich geringer**. Dies ist auf Änderungen bei der Unternehmensplanung zurückzuführen. Nach Auskunft von *CEO Geert Kersten* dürfte entgegen vorheriger Annahmen eine einzige weltweite Studie als Basis für die Zulassung ausreichen. Bislang hat die Gesellschaft damit gerechnet, mehrere Studien für die jeweiligen Zielmärkte getrennt durchführen zu müssen, wobei der Kooperationspartner *Orient EuroPharma* aus Taiwan die notwendigen Schritte für die Märkte Taiwan, Singapur, Hong Kong und Malaysia übernommen hätte. Nach der neuen Planung könnten die weiteren Kosten mit dem asiatischen Partner geteilt werden. Die erzielbare Bruttomarge nach der Markteinführung könnte unverändert bei 80 bis 90% liegen, da das Unternehmen außerhalb der vier vom

# Company Report

Kooperationspartner abgedeckten Märkte nach wie vor sämtliche weltweiten Vermarktungsrechte hält.

Der Barwert der Einzahlungsüberschüsse aus dem zuvor beschriebenen Szenario liegt bei USD 5 je Aktie. Die Entwicklung der damit verbundenen Cashflows zeigt die folgende Grafik. Im Rahmen unseres Bewertungsmodells kalkulieren wir die **Wahrscheinlichkeit des Basisszenarios Multikine auf 25%**.

**Multikine: Geschätzte diskontierte Cashflows (2006-2023 in USD Mio.) für die Indikation Kopf- und Halskrebs**

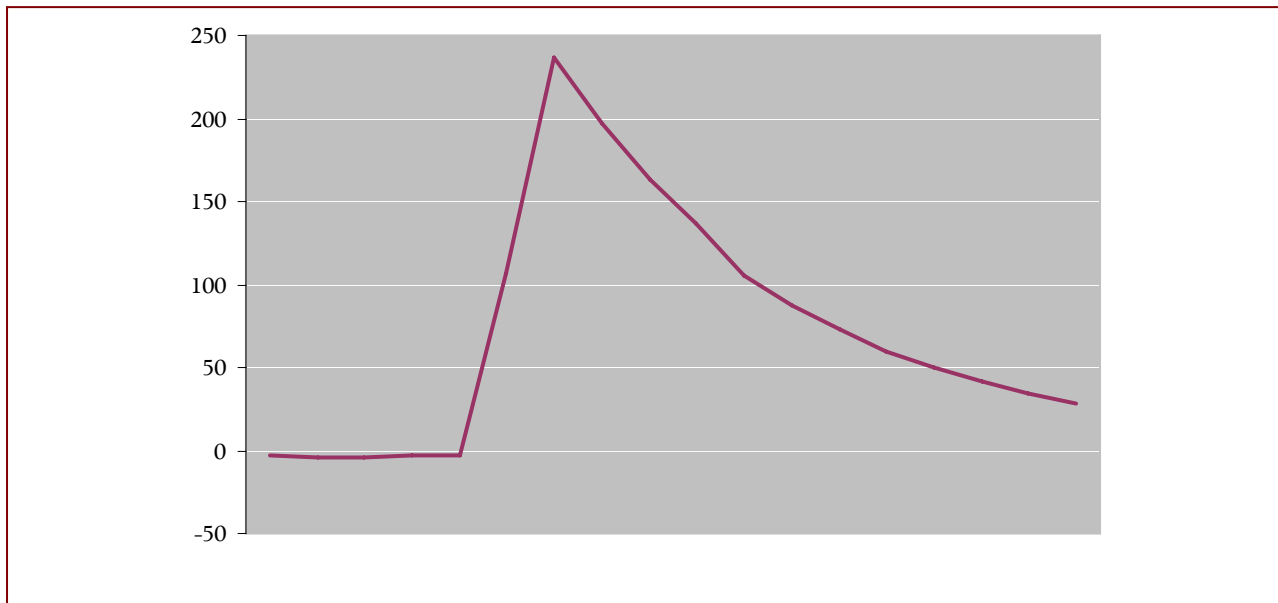


## Expansionsszenario Multikine

Einen weitaus größeren Markt könnte sich das Unternehmen erschließen, wenn es gelingen sollte, **Multikine als zusätzliche Medikation für alle Krebspatienten** einzusetzen. Allein in den USA gibt es jährlich etwa 1 Mio. Krebsoperationen, 650.000 Strahlentherapien und 550.000 Chemotherapien. Aufgrund des positiven Einflusses auf den Verlauf der Behandlung wäre nach einer Zulassung ein durchschlagender Erfolg mit hohen Marktanteilen möglich. Nach Aussage von *CEO Geert Kersten* dürfte dann kaum ein Arzt daran vorbeikommen, Multikine komplementär zu anderen Methoden einzusetzen. Wir bleiben trotzdem bei unserer sehr vorsichtigen Kalkulation und unterstellen einen Marktanteil von 4 Prozent in den USA und 2 Prozent in dem Rest der Welt. Daraus resultiert ein Maximalumsatz von USD 1,2 Mrd. Parallel zu der Entwicklung des Basisszenarios rechnen wir auch hier mit einer deutlichen Verschiebung bei der Markteinführung bis 2011. Die Kosten in diesem Bereich schätzen wir in einer ähnlichen Höhe. Die folgende Abbildung zeigt den Verlauf der Cashflows, wie er sich anhand unserer modellhaften Geschäftsentwicklung ergeben könnte. Aus dem erweiterten Anwendungskreis von Multikine resultiert dabei ein zusätzlicher Barwert von USD 11,94 je Aktie, woraus sich in diesem Szenario ein kumulierter Wert von 16,94 USD je Aktie berechnet. Die **Wahrscheinlichkeit der dargestellten Entwicklung schätzen wir mit 20%** ein.

# Company Report

Multikine: Geschätzte diskontierte Cashflows (2006-2023 in USD Mio.) für die Indikation Strahlen- und Chemotherapie-Verstärkung



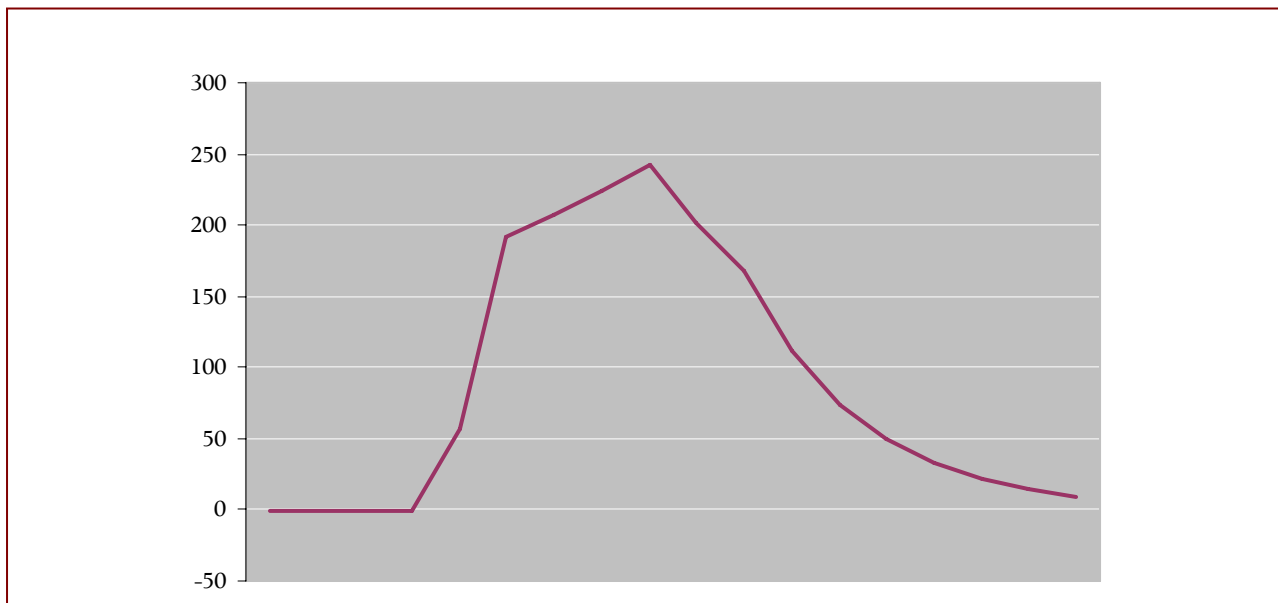
## Expansionssszenario CEL-1000

Obwohl sich das Produkt CEL-1000 noch in der präklinischen Phase befindet, erregen seine möglichen Anwendungsgebiete derzeit eine enorme Aufmerksamkeit. Ursächlich dafür sind die breite Einsetzbarkeit der Technologie und das damit verbundene Potential im Kampf gegen diverse Epidemien. Während die mögliche Eignung bei Krankheiten wie Herpes und Malaria schon länger bekannt war, ist zuletzt insbesondere die **Wirksamkeit gegen den Vogelgrippevirus H5N1** in den Vordergrund gerückt. Für den Fall einer nach Expertenmeinung durchaus wahrscheinlichen Mutation des Virus zu einer Variante, die auch zwischen Menschen übertragen werden kann, würde sich für den Produzenten einer wirksamen Medikation ein Milliardenmarkt eröffnen. Neben den aussichtsreichen Produkteigenschaften von CEL-1000 könnte sich die hohe Dringlichkeit, die der Forschung in diesem Sektor derzeit zugebilligt wird, als ein großer Vorteil erweisen. Aufgrund der denkbaren Katastrophenszenarien mit weltweit mehreren Millionen Toten ist es durchaus vorstellbar, dass die Verfahren für die Zulassung des Präparats deutlich verkürzt werden könnten. Das wäre für das Unternehmen nicht nur deutlich kostengünstiger, sondern auch mit einer wesentlich früheren Markteinführung verbunden. Zudem dürften in einem solchen Szenario – wie in ähnlichen Fällen schon geschehen – öffentlich-rechtliche Partner einen Großteil der Kosten übernehmen. Wir rechnen deshalb nur mit Aufwendungen von zunächst USD 1 Mio., die wir in den Folgejahren sukzessive um USD 0,5 Mio. p.a. anheben. Eine Markteinführung prognostizieren wir trotz des Frühstadiums aufgrund der hohen Bedeutung bereits für das Jahr 2010. Besonders schwierig gestaltet sich in diesem Bereich angesichts eines Mangels an Vergleichsdaten die Abschätzung des Marktpotentials und des möglichen Anteils von CEL-SCI. Insbesondere die universelle Einsetzbarkeit erschwert die Identifikation des Zielmarktes und eine seriöse Schätzung der Umsatzzahlen erheblich. Wir konzentrieren uns bei der Wertfindung deshalb auf den Einsatz als Mittel gegen die Vogelgrippe. Eine mögliche **Indikation** für die erzielbaren Umsätze liefern hier die Ausgaben für **Tamiflu**, das

# Company Report

derzeit marktbeherrschende Präparat für den Einsatz gegen Influenza von dem Pharmakonzern *Roche*. Nach Analystenschätzungen dürfte der Umsatz des Unternehmens mit dem Medikament nach dreistelligen Wachstumsraten bereits im letzten Jahr die Schwelle von 1 Mrd. Schweizer Franken (entspricht USD 770 Mio.) deutlich überschritten haben (Quelle: faz.net, 20.10.2005). Die US-Regierung hat im November 2005 weitere Ausgaben über USD 1,4 Mrd. für den Aufbau von Reserven bewilligt. Obwohl der Medikamenteneinsatz bei einer Pandemie mit *H5N1* vermutlich noch deutlich höher liegen würde, orientieren wir uns bei unserer Schätzung an der Umsatzentwicklung von Roche als mögliche Projektion des Gesamtmarktes. Da zudem aufgrund der Zeitknappheit bei der Erforschung weiterer Wirkstoffe im Falle der Wirksamkeit von CEL-1000 nur wenige Konkurrenzprodukte auf dem Markt erhältlich sein dürften, rechnen wir hier mit einem vergleichsweise hohen Marktanteil von 40%. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Entwicklung der Cashflows, die aus dem so skizzierten Geschäftsverlauf resultieren würde. Aus den erzielbaren Überschüssen errechnet sich ein zusätzlicher Barwert durch CEL-1000 von USD 14,65 je Aktie, und damit ein Gesamtwert von USD 31,58 je Aktie, der den aus unserer Sicht derzeit maximal gerechtfertigten Unternehmenswert bei einem positiven Verlauf aller Forschungsaktivitäten abbildet. Die erheblichen Unsicherheiten bei dem letzten Szenario berücksichtigen wir mit der geringen Eintrittswahrscheinlichkeit von 5%.

## CEL-1000: Geschätzte diskontierte Cashflows (2006-2023 in USD Mio.) für die Indikation Vogelgrippe



## Kurspotential von 183% bis zum Fairen Unternehmenswert

Eine simple Aufsummierung zeigt zwar den Wert bei einem ausschließlich positiven Geschäftsverlauf, berücksichtigt allerdings nicht die unterschiedliche Eintrittswahrscheinlichkeit der einzelnen Szenarien. Deswegen werden zur Ermittlung des fairen Unternehmenswertes die einzelnen Barwerte mit der zugehörigen Wahrscheinlichkeit multipliziert und erst dann addiert. Daraus ergibt sich eine angemessene Kapitalisierung von USD 276 Mio., respektive USD 3,71 je Aktie. Im Vergleich zum Börsenkurs resultiert daraus trotz der zuletzt starken Performance ein weiteres Kurspotential von 183 Prozent. Diese Unterbewertung dürfte

# Company Report

hauptsächlich mit der kritischen Beurteilung der Unternehmensfinanzierung zu erklären sein. Zwar hat CEL-SCI keine nennenswerten Schulden, aber die Barreserven belaufen sich nach dem letzten veröffentlichten Unternehmensbericht (31.12.) auf lediglich USD 1,9 Mio. Zur Deckung weiterer Forschungs- und Entwicklungskosten reichen diese Mittel bei weitem nicht aus. In den nächsten Monaten will das Unternehmen deswegen aktiv werden und versuchen, weiteres **Kapital bis zu USD 20 Mio. zu akquirieren**. Sollte dieser Schritt gelingen, dürften auch die Forschungsaktivitäten vom Markt anders beurteilt und die **Aktie einer Neubewertung** unterzogen werden.

## Fazit

Mit Multikine und CEL-1000 verfügt CEL-SCI über zwei sehr interessante Produkte für einen Milliardenmarkt. Das Unternehmen steht dabei aber noch vor einer mehrjährigen Entwicklungsarbeit, die zudem zusätzliche Mittel in zweistelliger Millionenhöhe erfordern. Durch die mögliche Verwendbarkeit von CEL-1000 gegen *H5N1* haben sich die **Finanzierungsaussichten zuletzt allerdings erheblich verbessert**. Auch für den Anleger stellt das Präparat eine interessante Option mit großem Aufwärtspotenzial dar. Zusammen mit den Kernaktivitäten rund um Multikine haben wir in unserer Szenarioanalyse über ein *DCF-Modell* einen Unternehmenswert von USD 276 Mio. errechnet. Darin ist bereits ein kompletter Fehlschlag aller Aktivitäten mit einer unterstellten Wahrscheinlichkeit von 50% berücksichtigt. Wir erwarten, dass einhergehend mit der geplanten Verbesserung der Kapitalausstattung auch der Markt einen höheren Teil des Potentials einpreisen wird, weswegen wir unser Urteil „**Spekulativ Kaufen**“ bekräftigen.

## Quellen:

CEL-SCI (<http://www.cel-sci.com>)

Charoenvit et al., (2004). *Vaccine* 22, 2368–2373

International agency for research on cancer (<http://www-dep.iarc.fr>)

Janeway et al., (2002). *Immunologie* 5. Aufl. Spektrum Verlag

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (<http://www.niaid.nih.gov>)

WHO (<http://www.rbm.who.int/wmr2005/>)

# Company Report

## Wechselkurs:

1 Euro = 1,2378 US-Dollar

## MIDAS Research Abo

Möchten Sie unsere Analysen auch direkt per Email erhalten, registrieren Sie sich bitte auf unserer Web Site <http://www.midasresearch.de> unter „RESEARCH ABO“

## Haftungsausschluss / Disclaimer

**This report is not suited for any individuals resident in any jurisdiction in which access to such reports is regulated by applicable laws. No investment decision must be based on any aspect of, or statement in, this report. If you are uncertain if this might apply in your case you should not access and consider this report.**

Die vorliegende Publikation wurde von der MIDAS Research GmbH erstellt. Sie stellt lediglich eine unverbindliche Einschätzung der Entwicklung an den Kapitalmärkten sowie von börsennotierten Gesellschaften dar und gibt Auskunft über die Zusammensetzung bzw. Veränderung des von der MIDAS Research GmbH zusammengestellten Musterportfolios. Zweck der Publikation ist die Bereitstellung von Informationen zur persönlichen Meinungsbildung. Sie ist keine Anlageberatung oder Aufforderung zum Abschluss bestimmter Börsengeschäfte und kann auch keine Anlageberatung ersetzen. Jeder Leser bleibt aufgefordert, zwecks Erörterung eines möglichen Kaufs oder Verkaufs eines oder mehrerer der nachstehend beschriebenen Wertpapiere vor einer solchen Maßnahme seinen Anlageberater zu konsultieren. Die dieser Publikation zugrunde liegenden Daten und Fakten sind keiner eigenständigen Prüfung im Sinne eines rechtsverbindlichen Due-Dilligence-Verfahrens durch die MIDAS Research GmbH unterzogen worden und die MIDAS Research GmbH übernimmt trotz sorgfältiger Analyse keinerlei Haftung für den Inhalt dieser Publikation. Sofern in der Publikation zukunftsgerichtete Aussagen insbesondere zur Kursentwicklung von Wertpapieren oder Geschäftsentwicklung von Unternehmen getroffen werden, handelt es sich um Prognosen. Die Eintrittswahrscheinlichkeit der prognostizierten Umstände unterliegt erheblichen Risiken und kann in keiner Weise zugesichert werden. Die in der Publikation geäußerten Einschätzungen sowie Angaben zum Musterportfolio der MIDAS Research GmbH haben nur Gültigkeit für den Zeitpunkt des auf der Publikation vermerkten Redaktionsschlusses und können sich jederzeit ohne vorherige Ankündigung ändern oder geändert haben.

Weder die MIDAS Research GmbH noch sonstige mit der MIDAS Research GmbH verbundene Personen, die an der Erstellung und Verbreitung dieser Publikation mitgewirkt haben, verfügen über Beteiligungen im Sinne von §5 Abs. 3 Nr.1 FinAnV oder haben sonstige bedeutende finanzielle Interessen gemäß §5 Abs.3 Nr.2e FinAnV in Bezug auf die CEL-SCI Corp.

Diese Publikation ist im Auftrag der Michael Drepper Communications, Mannheim, Deutschland, erstellt worden. CEL-SCI Corp. hat vor Veröffentlichung Einsicht in diese Publikation genommen, wodurch sich jedoch keinerlei Änderungen ergeben haben.

Jede Reproduktion, Veränderung oder Verwendung dieser Publikation ohne vorherige schriftliche Zustimmung der MIDAS Research GmbH ist unzulässig.

EMAIL: [info@midas-research.de](mailto:info@midas-research.de) INTERNET: <http://www.midasresearch.de> KONTAKT: Simone Drepper (verantw.) +49(0)621/430 613 0

- Die MIDAS Research GmbH unterliegt der Beaufsichtigung durch die Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht BaFin -