

# NeuroVive Pharmaceutical

## Stark inledning av året



Nyligen meddelade NeuroVive att de förvärvat en andel i Isomerase Therapeutics, ett brittiskt forskningsbolag med ett 20-tal anställda som är världsledande inom upptäckt och utveckling av molekyler som verkar på cyklofiliner. Bolagen har sedan tidigare ett tätt samarbete omfattande flera av NeuroVives läkemedelskandidater/projekt i preklinisk fas, där Isomerase är involverade i utvecklingsprocessen av bl. a. kemin och tillverkningen. Detta i syfte att optimera läkemedelskandidaterna inför kliniska prövningar på människa. Grundarna och i praktiken de huvudsakliga tillgångarna i Isomerase härstammar även från Biotica vilka utvecklat läkemedelskandidaterna NVP018 och NVP019 som NeuroVive förvärvade 2013, och som är de kraftfullaste cyklofilinhämmarna lundabolaget någonsin testat.

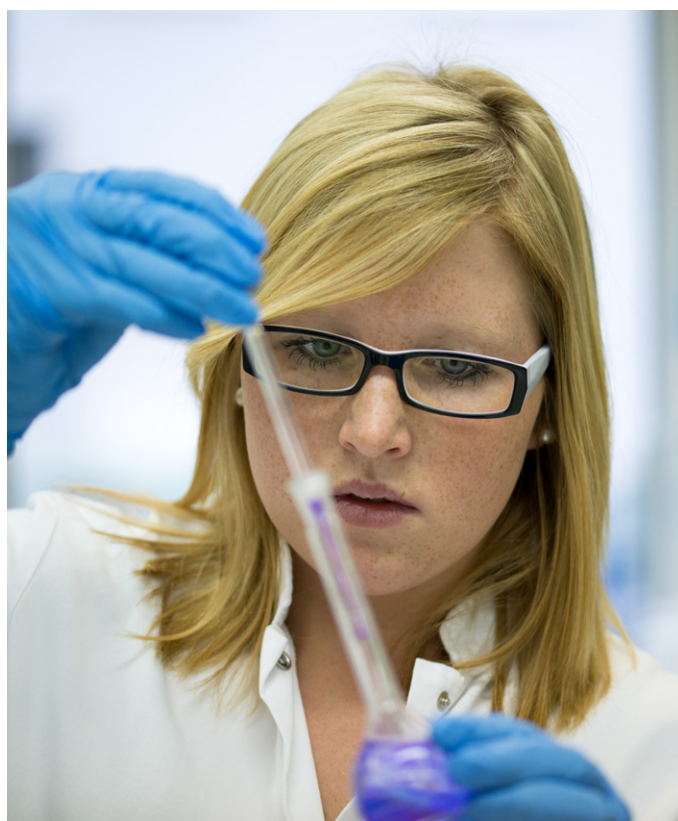
**S**PECIFIKT SITTER ISOMERASE med en banbrytande teknologi som möjliggör identifiering, optimering och tillverkning av polyketidbaserade terapier, vilket är svårt eller helt omöjligt att utföra med traditionell medicinsk kemiteknik. Historiskt har teknologin lockat till sig intresse hos stora läkemedelsjättar såsom GlaxoSmithKline och Pfizer där utvecklingsavtal tecknats berörande bl. a. inflammatoriska sjukdomar och cancer. Ifjol inleddes ett projekt i syfte att utveckla en ny metod som snabbt kan generera polyketid- och peptidbaserade substanser. Polyketider är en mycket framgångsrik klass av läkemedel vars storsäljare nått blockbusterstatus, alltså

en årlig försäljning överstigande en miljard dollar. Kända derivat inkluderar t. ex. olika antibiotika, den kolesterolsänkande substansen lovastatin och cellgiftet doxorubicin. Även NeuroVives läkemedelskandidater NVP018 och NVP019 är molekyler baserade på polyketider.

Förvärvet sker genom en tvåstegsprocess och omfattar totalt 10 procent av aktierna i Isomerase. Hälften av dessa har redan förvärvats via en apportemission av 738 533 aktier och påverkar således inte likviditeten. För resterande del av aktierna kommer senare i år en kontantersättning att erläggas uppgående till 550 000 brittiska pund. Priset i det första steget har baserats på den genomsnittliga

stängningskursen under perioden 23 december 2015 – 12 januari 2016 uppgående till cirka 6,8 miljoner kronor. Adderar vi kontantersättningen i nästa steg uppgår den totala köpeskillingen till cirka 13,5 miljoner kronor vilket skulle värdera Isomerase till cirka 135 miljoner kronor. Vi anser priset förmånligt beaktat den specialkompetens och de tillgångar som finns i bolaget.

Vi är inte heller särskilt förvånade över att NeuroVive väljer att öppna plånboken då vi tidigare bedömt att förvärv kan bli aktuella tack vare att bolaget är förhållandevis välkapitaliserat. Att just samarbetspartnern blev ett målobjekt är också logiskt och klokt då investeringen i praktiken försäkrar att Isomerase fortsätter att prioritera utvecklingen av NeuroVives läkemedelskandidater/projekt. Dessutom väcks hopp om att NeuroVive skall kunna säkerställa tillgång till nya lovande substanser och därmed förstärka forskningsportföljen vilket inte minst är viktig ur



ett riskperspektiv. Att ägarna bakom Isomerase dessutom föredragit/accepterat aktier som betalningsmedel tycker vi är en tydlig värdeindikator som signalerar att viktiga kursdrivande milstolpar kan vara på väg att realiseras utifrån samarbetet.

Ett pågående projekt som NeuroVive gärna lyfter fram är NVP015 omfattande arbetet med energireglering på cellnivå. Här förväntas i år en läkemedelskandidat väljas för behandling av sällsynta mitokondriella sjukdomar som drabbar barn, där lovande prekliniska resultat redan kunnat påvisas baserade på studier av celler från en patient med Leighs syndrom. Satsningen på NVP015 och sällsynta mitokondriella sjukdomar är intressant då förutsättningarna till särsläkemedelsstatus och en hög prissättning är mycket goda. En relativt liten grupp drabbade patienter i kombination med ett stort behov av läkemedelsterapier

erbjuder dessutom en snabbare och billigare regulatorisk utvecklingsväg då färre patienter krävs i kliniska studier. Santhera Pharmaceuticals erhöll exempelvis ifjol ett EU-godkännande för indikationen Lebers hereditära optikusneuropati där marknadsstillståndet baserades på två studier omfattande totalt 133 patienter. Santhera värderas idag till cirka fyra miljarder kronor och är ett intressant referensbolag att blicka mot som signalerar vilka värdestegringar som kan vänta om satsningen på NVP015 blir framgångsrik.

### Framsteg för NeuroSTAT

NeuroVive har också annonserat att de ytterligare accelererar den internationella närvaron via ett inlett forskningssamarbete med University of Pennsylvania. Fokus kommer att ligga på nervcellsprotektion i samband med måttlig till allvarlig hjärnskada (TBI) i syfte att ta fram mer forskningsdata om NeuroSTAT, den läkemedelskandidat som utvecklats utifrån Eskil Elmérs upptäckt – att cyklosporin-A har kraftigt nervcellsskyddande egenskaper. Detta fynd grundlade även bildandet av NeuroVive som idag vuxit upp till ett ledande bolag inom mitokondriell medicin med en utvecklingsportfölj omfattande sex olika läkemedelskandidater/projekt.

Sedan tidigare studeras NeuroSTAT i en pågående klinisk fas IIa-studie (CHIC) vid Rigshospitalet i Köpenhamn där huvudfokus ligger på säkerhet och farmakokinetik, alltså biverkningsprofil och exempelvis analys kring hur olika doser av substansen når fram till hjärnan. Via samarbetet med University of Pennsylvania kommer däremot en effektutvärdering att utföras via en preklinisk stordjursstudie omfattande grisar, vars hjärnor är mer likartade den mänskliga jämfört med hjärnor hos t. ex. möss och råttor. Effektdata kommer att vara betydelsefullt och komplettera data från den kliniska fas IIa-studien vilket vid gott utfall kommer att ge NeuroVive bättre förutsättningar till att möta de regulatoriska krav som ställs inför den planerade internationella kombinerade fas IIb/III-studien.

Vi bedömer samarbetet som mycket positivt då bolaget nu får tillgång till världsledande forskningskompetens inom TBI, specifikt med dr Susan Margulies och dr Todd Kilbaugh. Duon har framgångsrikt medverkat till utvecklingen av prekliniska djurmodeller på grisar, en studiedesign som ifjol uppmärksammades i publicerade vetenskapliga artiklar och som NeuroVive nu får tillgång till. Forskarteamet har dessutom redan utfört djurförsök på grisar med cyklosporin-A med ett positivt resultat där bl. a. en 42-procentig reduktion av skadevolymen i hjärnan kunnat uppmätas. Då cyklosporin-A även är den aktiva substansen i NeuroSTAT talar naturligtvis mycket för att ett positivt utfall även skall bli fallet med NeuroVives läkemedelskandidat. Försöken kommer även att drivas i ett högt tempo med förväntad start under innevarande kvartal innebärande att resultaten kan bli aktuella redan innan årsskiftet.

Efter att vi samtalat med bolagsledningen ser vi dessutom förutsättningar till att data från den kliniska





fas IIa-studien skall kunna sammanfalla med resultaten från den prekliniska universitetsstudien. Tidigare har vi bedömt det som en utmaning att studien vid Rigshospitalet i Köpenhamn skall hinna bli fullrekryterad under innevarande år då rekryteringen av patienter gått mycket trögt. Anledningen är att NeuroVive haft snäva inklusionskriterier och endast kunnat rekrytera en del av alla tillgängliga patienter. Nu har dock strategiska åtgärder implementerats i syfte att öka rekryteringstakten, bl. a. har åldersgränsen höjts med tio år till maximalt 75 år. Vår uppfattning är att åtgärderna varit framgångsrika vilket möjliggör att studien skall hinna bli fullrekryterad i år och att data skall kunna kommuniceras innan årsskiftet.

Vi bedömer dessutom den ökade närvaron i USA och samarbetet med University of Pennsylvania som viktigt i jakten på extern finansiering till den planerade internationella kombinerade fas II/III-studien. I USA har exempelvis National Institute of Health (NIH), vilka innehar cirka 30 miljarder dollar i årliga forskningsresurser, visat stort finansiellt engagemang i utvecklingen av ett potentiellt behandlingsalternativ mot TBI och beviljat över 600 forskningsanslag. 2011 erhöll exempelvis dr Susan Margulies 6,7 miljoner dollar i finansiering till den tidigare utförda prekliniska studien med cyklosporin-A. Syftet var att undersöka huruvida substansen skulle kunna behandla TBI hos barn. Här finns ett angeläget behov då omkring 200 000 amerikanska barn årligen drabbas av sjukdomstillståndet. När finansieringen erhöles hoppades också forskarna knutna till projektet snabbt kunna avancera genom prekliniska prövningar till en FDA-godkänd klinisk studie. Vi anser därför att NeuroVive nu gjort ett viktigt begynnande steg på en intressant utvecklingsväg för NeuroSTAT där en potentiell extern finansieringskälla finns tillgänglig via NIH vilka tidigare bl. a. finansierat en negativ fas III-studie med progesterone.

### Händelserikt år väntar

I vår senaste uppdatering såg vi förutsättningar till en återhämtning för aktiekursen under innevarande år. Inledningsvis under de två första veckorna utvecklades också aktien starkt med en kursuppgång på cirka 20 procent där avtalet med University of Pennsylvania var en huvudsaklig kurstrigger. Därefter har inte NeuroVive kunnat vara immuna mot det kraftigt försämrade börsklimatet varvid kursuppgången sedan årsskiftet nu reducerats till cirka fem procent. Fördjupas lågtrycket ytterligare kring finansmarknaderna finns naturligtvis en risk att bolagets aktiekurs fortsätter att pressas då minskad riskvilja tenderar att förflytta kapital från högriskbolag till säkrare tillflyktsorter. Samtidigt står nu flera av bolagets läkemedelskandidater/projekt inför mycket avgörande händelser varför en fortsatt nyhetsintensiv period väntar där tyngdpunkten framförallt kommer att ligga på det andra halvåret. Det innebär att vi ser flera potentiella katalysatorer som kan resultera i en kraftig omvärdering av NeuroVive.

Ett potentiellt huvudnummer är självfallet NeuroSTAT. Läkemedelskandidaten har tidigare legat i skymundan av CicloMulsion när strålkastarljuset riktades mot CIRCUS-studien och förväntningar kring en näraliggande kommersialisering, något som ödelades när negativ studiedata kommunicerades. Med ett omvänt utfall i den pågående fas IIa-studien och i den amerikanska prekliniska studien ser vi dock möjligheter till att NeuroSTAT skall kunna återuppbygga ett förtroende till cyklosporin-A som en effektiv cellskyddande substans med terapeutisk nytta. Som vi tidigare belyst finns det flera faktorer som talar för detta, däribland att skadeprocessen inom TBI sker i långsammare takt än inom reperfusionsskada vid hjärtinfarkt vilket ger ett bättre terapeutiskt tidsfönster. Administreringen är dessutom annorlunda då fler och högre doser ges

med NeuroSTAT. Därtill har en dosberoende effekt konstaterats i en tidigare fas II-studie med cyklosporin-A där en förbättring i funktionsnedsättning kunde påvisas hos 35 procent i den cyklosporin-behandlade patientgruppen. Även om dessa data inte var statistiskt säkerställda är det värt att understryka att maxdosen i NeuroSTAT-studien är dubbelt så hög som den högsta dosen i den externa fas II-studien vilket beaktat den dosberoende effekten ger hopp om att NeuroSTAT skall lyckas.

Vi bedömer dessutom att NeuroVive i USA är bra positionerade till att erhålla finansieringsstöd från NIH till den fortsatta utvecklingen av NeuroSTAT. Samtidigt ser även förutsättningar till att positiv data från de pågående studierna skall bli ett nyckelverktyg till tecknandet av licensavtal med läkemedelsbolag. En potentiell licensstagare för NeuroSTAT eller någon annan av NeuroVives läkemedelskandidater är japanska Astellas Pharma vilka annonserat att de aktivt letar efter nya affärer som kan förstärka deras pipeline. Astellas ingick under 2013 ett forsknings- och utvecklingsavtal med Mitobridge (tidigare Mitokyne) potentiellt värt 730 miljoner dollar och har därmed ambitioner att satsa stora resurser på mitokondriell läkemedelsutveckling. Japanska läkemedelsbolag visar för övrigt ett stort intresse kring mitokondriell medicin. Ifjol tecknade Takeda Pharmaceutical ett avtal med Gencia LLC potentiellt värt 500 miljoner dollar och 2014 utökade Dainippon Sumitomo Pharma ett samarbetsavtal med Edison Pharmaceuticals innehållande milstolpsersättningar värda totalt cirka 4,3 miljarder dollar.

Under det andra halvåret förväntas därtill resultat från

den pågående fas II-studien (CiPRICS) för CicloMulsion där cyklosporin-A prövas i syfte att motverka akut njurskada i samband med hjärtkirurgi. Här är målsättningen att uppnå proof of concept. Med ett positivt resultat väntar därefter regulatoriska fas II-studier i bl. a. syfte att finna optimal dos. Beaktat att patientrekrytering hittills gått mycket snabbt och då uppföljningstiden är kort kommer sannolikt en fortsättningsstudie att kunna avverkas tidseffektivt vid ett begränsat antal kliniker, något som självfallet skulle vara positivt. Då marknaden inom akut njurskada är mycket stor och då läkemedelsjättarna historiskt visat sig vara generösa i avtalsförhandlingarna avseende lovande läkemedelskandidater ser vi ett positivt resultat i CiPRICS-studien som en betydande kurstrigger. Det bör dock påpekas att den framtida strategin inom akut njurskada inte är helt utstakad. Anledningen är att även NVP019 snart förväntas inleda kliniska prövningar och potentiellt bli en mer lämpad läkemedelskandidat att satsa resurser på tack vare bl. a. ett betydligt starkare patentskydd.

Med en bred forskningsportfölj som värderas lågt till följd av fjolårets motgångar och en god likviditet som säkerställer att bolaget skall kunna upprätthålla en hög utvecklingstakt och nå ovan nämnda milstolpar, anser vi risk/reward-läget som gynnsamt. Sammantaget ser vi därför ingen orsak att ändra vår tidigare bedömning att NeuroVive Pharmaceutical har goda förutsättningar till att revanschera sig under innevarande år. Aktien utgör därför en intressant krydda i en välkomponerad aktieportfölj. ■

#### Disclaimer

Detta är en uppdragsanalys utförd av Börshandlat på förfrågan av Neurovive. Börshandlats ersättning för uppdragsanalysen har bestämts genom en på förhand fastställd summa och ersättningen är oavhängig från det innehåll som presenteras i analysen. Börshandlat äger ej aktier i Neurovive och enligt Börshandlats policy tillåts ej uppdragsanalysens analytiker att inneha aktier i analyserat bolag. Informationen i denna analys baseras på vad Börshandlat bedömer som tillförlitliga källor och vidare bedömer Börshandlat att analysen presenterar en oberoende granskning av Neurovive och rådande förutsättningar. Börshandlat kan dock inte garantera informationens riktighet. Analysen grundas på en sammanvägd bedömning av Neurovives historiska och nuvarande verksamhet och information är hämtad från tidigare genomförd basanalys samt Neurovives senaste finansiella rapport och nyhetsflöde. Analysen innehåller subjektiva bedömningar om framtiden vilket skall anses medföra osäkerhet. Innehållet skall ej betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i det analyserade bolaget. Börshandlat kan ej garantera att de slutsatser som presenteras i analysen kommer att uppfyllas. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren. Innehållet får inte kopieras, reproduceras eller distribueras, maskinellt eller annorledes, till annan person utan skriftligt godkännande av Börshandlat. Börshandlat kan ej hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys. Börshandlat står ej under Finansinspektionens tillsyn och behöver därmed ej följa de regler som annars gäller för analysföretag som står under Finansinspektionens tillsyn.