NULÄGESANALYS

NeuroVive Pharmaceutical

Erik Kinnman, vd
David Laskow-Pooley, styrelseordförande
www.neurovive.com

Sammanfattning

NeuroVive Pharmaceutical (NeuroVive) utvecklar läkemedel med primärt fokus på medfödda mitokondriella sjukdomar. Bolagets affärsmodell går ut på att utlicensiera kandidater mot vanliga sjukdomar i sen preklinisk fas medan de avser ta projekt inom sällsynta sjukdomar hela vägen till marknaden, antingen i egen regi eller tillsammans med partners.

Affärsmodellen innebär att bolaget satsar på kandidater med bättre förutsättningar att nå marknaden, då särläkemedelsklassificering medför en hel del regulatoriska fördelar. Samtidigt kan man med relativt små resurser ta fram kandidater inom vanliga sjukdomar som är redo för utlicensiering, och därigenom generera intäkter till bolaget. Modellen är en ansvarsfull allokering av bolagets resurser. Bolagets pipeline består av åtta namngivna projekt vars gemensamma nämnare är att de påverkar cellernas kraftverk – mitokondrierna. Två av projekten befinner sig i klinisk fas och ett har utlicensierats.

NeuroSTAT mot traumatisk hjärnskada (TBI) planeras inleda fas II-effektstudie under 2019 och *KL1333* mot genetisk mitokondriell sjukdom ska inleda en fas Ia/b-studie i Europa. En undergrupp av molekyler inom *NVP015*-projektet har utlicensierats till Fortify Therapeutics, ett BridgeBio-bolag, för utveckling av riktad behandling av den mitokondriella ögonsjukdomen LHON.

Avtalet gav både bolagets forskning och affärsmannaskap en tydlig kvalitetsstämpel. Detsamma gäller NeuroVives samarbeten med välrenommerade forskningsinstitut och nätverk såsom CHOP, University of Pennsylvania och TRACK-TBI. NeuroVive har lyckats omge sig med en imponerande skara aktörer givet bolagets storlek. Projektportföljens kvalitét bekräftas även av upprepade anslag från den svenska innovationsmyndigheten Vinnova.

Varje enskilt projekt har en målmarknad i miljardklassen, antingen på grund av sjukdomens utbreddhet eller genom kandidatens särläkemedelspotential i kombination med brist på befintliga behandlingsalternativ. De längst utvecklade kandidaterna väntas nå marknaden i mitten av 2020-talet. NeuroVive är aktuella med en företrädesemission om 123,8 Mkr där teckningsperioden löper mellan 23 januari och 6 februari. Emissionslikviden ska i huvudsak användas till att finansiera kliniska utvecklingsaktiviteter för KL1333 och NeuroSTAT samt vidareutveckla bolagets prekliniska projekt, då framförallt *NVP015/NV354*-programmet.

Bolaget arbetar även aktivt med att säkra icke-utspädande extern medfinansiering för NeuroSTATs fas II-effektstudie, något som BioStock bedömer vara möjligt givet ett nyligen omfattande anslag till NeuroVives partner TRACK-TBI-nätverket för att genomföra fas II-studier. Parallellt pågår licensieringsdiskussioner för NV556, där bolaget väntar sig sluta avtal inom en överskådlig framtid.

BioStock bedömer att bolagets breda portfölj med två kliniska projekt, pågående affärsaktiviteter, upprepade kvalitetsstämplar och högkvalitativa samarbeten motiverar ett betydligt högre börsvärde än dagens drygt 250 Mkr och ser en uppsida för aktien framgent.

Kommande triggers för NeuroVive

- Utfall av aktuell företrädesemission om 123,8 Mkr (Q1 2019)
- Starta klinisk fas Ia/b-studie med KL1333 i Europa (H1 2019)
- Utlicensiera och/eller ingå partnerskap för NV556 (H1 2019)
- Initiala resultat från fas Ia/b-studien med KL1333 i Europa (Q4 2019)
- Säkra extern icke-utspädande medfinansiering för fas II-studie med NeuroSTAT (2019)
- Erhålla godkännande för klinisk utveckling av NeuroSTAT i USA (2019)
- Inleda fas II-effektstudie med NeuroSTAT (2019)
- Framsteg i prekliniska program för NVP015/NV354, NV422, NVP024 och NVP025 (2019)

Bolaget

NeuroVive Pharmaceutical AB är ett Lundabaserat bolag som bedriver forskning och utveckling av läkemedel inom mitokondriell medicin. Bolaget fokuserar primärt på mitokondriella sjukdomar där man utvecklar läkemedel som förstärker och skyddar mitokondriens effekt inom indikationer med stora medicinska behov. Bolagets produktportfölj inkluderar även kandidater mot traumatisk hjärnskada, cancer och fettlever (NASH).

NeuroVive är noterat på Nasdaq Stockholm (ticker: NVP). Aktien finns också tillgänglig för handel på OTCQX Best Market i USA (ticker: NEVPF).

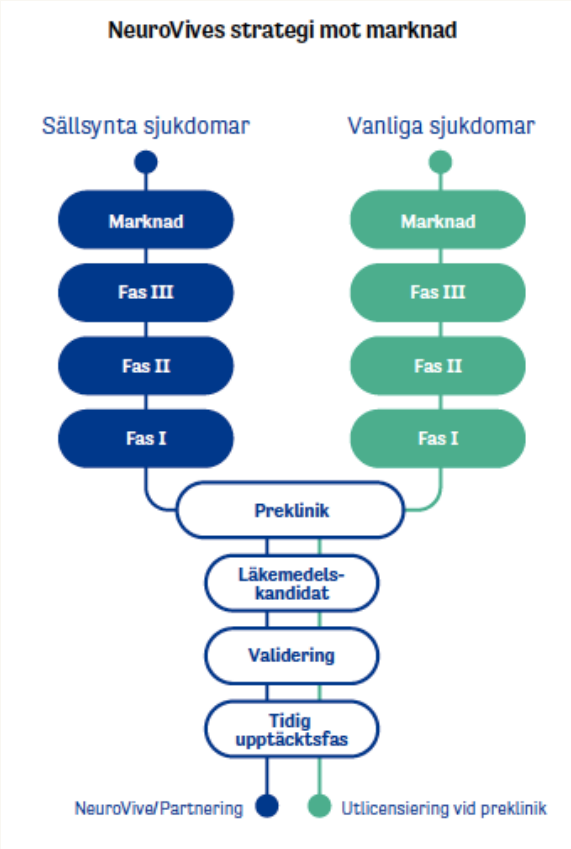
Team

NeuroVive är ett relativt litet bolag med 12 anställda varav 7 har doktorerat inom medicinsk vetenskap. Tillsammans besitter man över 170 års kompetens inom forskning och utveckling samt tidigare erfarenhet av att ta produkter till marknaden.

Det interna teamet stärks ytterligare av samarbeten med specialister vid välrenommerade institutioner såsom **Lunds universitet**, **Isomerase Therapeutics**, **Karolinska Institutet**, **TRACK-TBI**, University of Pennsylvania (**Penn**) och Children's Hospital of Philadelphia (**CHOP**).

Upplägget syftar till att föra forsknings- och utvecklingsarbetet framåt med högsta kvalitet på ett tids- och kostnadseffektivt sätt.

Affärsmodell



Bolaget har en tveeggad affärsmodell, uppdelad mellan läkemedelskandidater som utvecklas mot sällsynta sjukdomar och de som utvecklas för vanliga sjukdomar. NeuroVive avser ta sina kandidater mot sällsynta sjukdomar hela vägen till marknaden, antingen i egen regi eller tillsammans med en samarbetspartner. Läkemedelskandidater som utvecklas mot vanligt förekommande sjukdomar ämnar man däremot utlicensiera i sen preklinisk fas.

Affärsmodellen är grundad på utvecklingsprocessen och dess kostnader. Att ta ett projekt inom en vanlig sjukdom till preklinik medför en begränsad kostnad som enkelt kan motiveras av den potentiella intäkten från ett hägrande utlicensieringsavtal. Den kliniska utvecklingen är dock mycket kostsam då det krävs stora, omfattande studier med många patienter för att bevisa effekt i stora patientpopulationer. Bolagets plan är att intäkterna från utlicensieringsavtal inom vanliga sjukdomar ska bidra till att finansiera utvecklingen av kandidater inom sällsynta sjukdomar med särläkemedelspotential.

Särläkemedel
En läkemedelskandidat under utveckling kan erhålla särläkemedelsklassificering medan det färdiga läkemedlet kan få särläkemedelsstatus. Båda dessa utmärkelser är mycket värdefulla.
Särläkemedelsklassificering underlättar utvecklingen och kommersialisering av läkemedlet genom bland annat vetenskapligt stöd och reducerade avgifter från de regulatoriska myndigheterna EMA i Europa och FDA i USA. Eftersom dokumentationskraven är mindre omfattande går utvecklingen fortare, kostar mindre och kandidaten har betydligt större chans att nå marknaden.
Särläkemedelsstatus, som kan erhållas efter att läkemedlet fått marknadsföringstillstånd, ger 7 års marknadsexklusivitet i USA och 10 år i Europa. Dessutom medför det större möjligheter till gynnsam prissättning av läkemedlet.

Särläkemedelsklassificering, och sedermera särläkemedelsstatus, för kandidater inom sällsynta sjukdomar reducerar utvecklingskostnader och medför förenklade studiekrav, lägre regulatoriska avgifter samt myndighetsassistans under utvecklingsprocessen. Sammantaget innebär det större sannolikhet att ett särläkemedel tar sig hela vägen till marknaden, särläkemedel har en högre *Likelihood-of-Approval.*

NeuroVives parallella upplägg syftar till att skapa värde för bolaget, och dess ägare, på ett kostnadseffektivt sätt samtidigt som man begränsar verksamhetens risker.

Likelihood-of-Approval (LoA)

LoA är ett mått på en läkemedelskandidats sannolikhet att nå marknadsgodkännande och därmed patienterna. LoA varierar kraftigt mellan varje utvecklingssteg i utvecklingsprocessen i takt med att dokumentationen och datan kring kandidaten växer. Efter klinisk fas I har exempelvis säkerhet i människa bevisats, men efter fas II vet man både att kandidaten är säker och har en indikation om dess effekt.

När värdet av en kandidat beräknas tar man också hänsyn till dess LoA. En lägre risk innebär också större sannolikhet att nå marknaden och resultera i försäljningsintäkter för bolaget bakom produkten. Därför ökar kandidatens värde väsentligt för varje avklarat utvecklingssteg.LoA skiljer sig kraftigt mellan kandidater med särläkemedelsklassificering och de utan, eftersom risken i särläkemedelsprojekt är betydligt lägre än för kandidater inom vanliga sjukdomar.

	Alla läkemedelskandidater	Särläkemedelsklassificerade kandidater (icke-cancerläkemedel)
Fas I	10,4%	44,5%
Fas II	16,2%	50,4%
Fas III	50,0%	62,1%
Ansökan	83,2%	85,1%

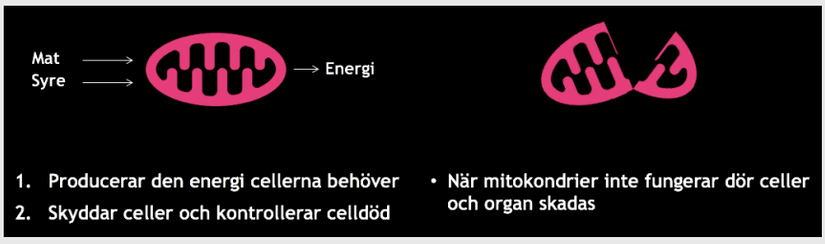
Källa: Hay et al (2014)

Tyvärr saknas LoA-estimat för projekt i preklinik p.g.a. begränsad data, då många bolag, inte minst big pharma, ofta hemlighåller projekt i tidiga skeden.

Mitokondriell Medicin

NeuroVives verksamhet baseras på forskning kring cellernas energiomsättningssystem – **mitokondrier** – och deras funktion, även kallat **mitokondriell medicin**. Mitokondriell medicin sträcker sig från cellskydd vid akuta och kroniska sjukdomar till reglering av energiproduktion och celldelning. Bolaget har under 20 år byggt upp gedigen erfarenhet och expertis inom mitokondriell medicin och befinner sig därigenom i forskningens frontlinje.

Mitokondrierna brukar kallas cellernas kraftverk och finns i alla kroppens celler, med undantag för röda blodkroppar. Mitokondriernas uppgift är att omvandla föda och syre till lagom mycket energi i kroppens organ. Processen är särskilt viktiga för organ som använder mycket energi, såsom hjärna och muskler. Mitokondrierna kontrollerar även cellernas utveckling och död (apoptos) samt gör så att människan kan röra på sig, växa och tänka.



Icke-fungerande mitokondrier resulterar i överdriven celldöd, celldysfunktion och kan leda till organsvikt. Detta kan ge upphov till en lång rad olika sjukdomar som ofta är förknippade med kronisk försämring och förkortad livslängd.

Mitokondriella sjukdomar är ett samlingsnamn för en grupp ämnesomsättningssjukdomar som uppstår vid genetiska (medfödda) mutationer i DNA som orsakar defekter i mitokondrierna. Dessa sjukdomar kan

resultera i en lång rad symptom såsom utvecklingsstörningar, hjärtsvikt, demens, motoriska svårigheter, dövhet, blindhet och kramper. Sjukdomen kan yttra sig på olika sätt beroende på i vilket/vilka organ som felet uppstår. Ibland drabbas bara ett organ, men ofta visar flera organ, eller organsystem, sjukdomssymptom.

Forskningen inom mitokondriell medicin är relativ ung, vilket innebär att det fortfarande råder stor brist på tillgång av effektiva läkemedel inom området. Efterfrågan på nya behandlingsalternativ är därmed betydande, varför forsknings- och läkemedelsutvecklingsframsteg kan få stort genomslag. Innovativa läkemedel inom mitokondriella sjukdomar har potential att förändra livssituationen för de drabbade individerna – ofta barn och ungdomar – som idag saknar hopp om bättring.

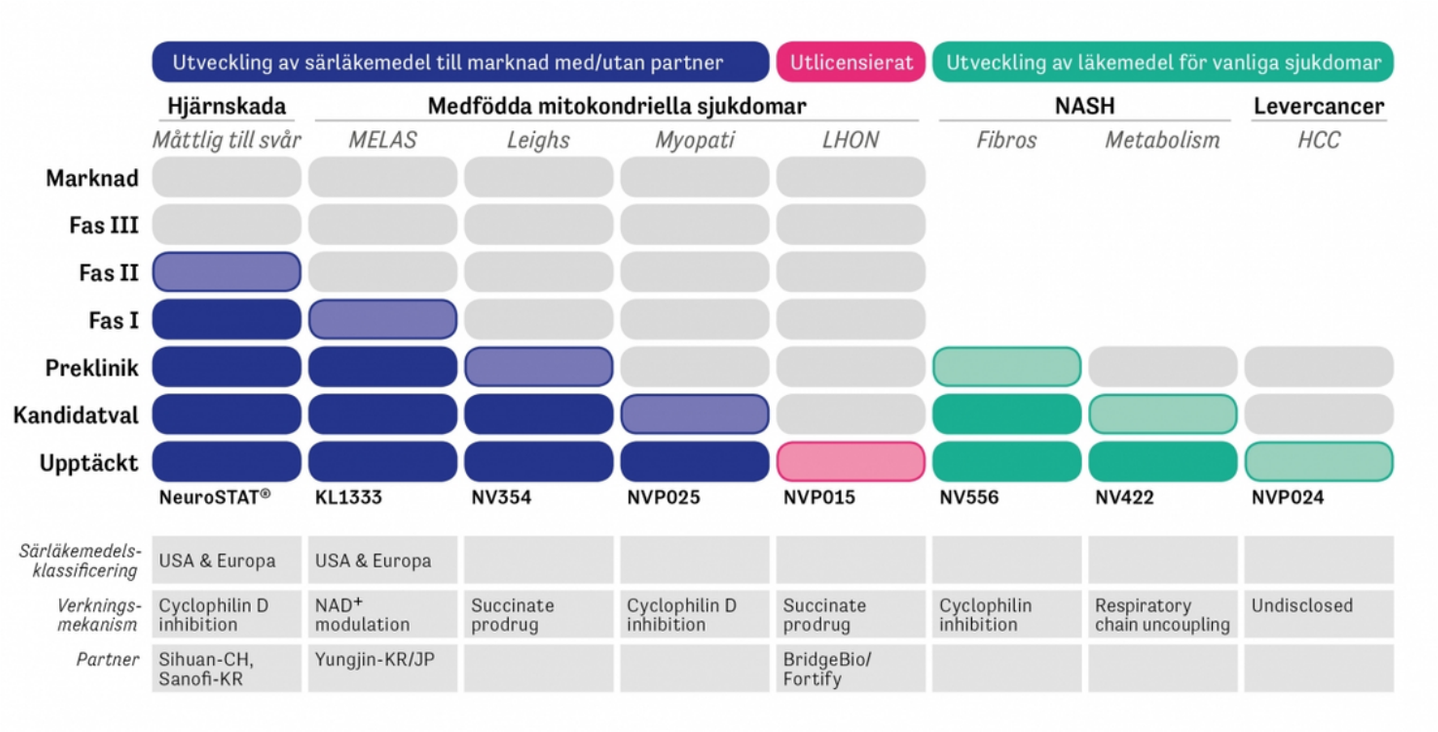
NeuroVive utvecklar läkemedel som skyddar mitokondrierna och stärker deras funktion. Bolaget fokuserar särskilt på sjukdomsområden där det idag finns få, eller inga, läkemedel. För närvarande omfattar detta framförallt medfödda mitokondriella sjukdomar och traumatisk hjärnskada. Genom att rikta in sig på sällsynta sjukdomar kan flera av NeuroVives kandidater komma att klassas som särläkemedel.

Mitokondriella sjukdomar

- Förekomst 12,5 per 100 000
  - Ovanlig sjukdom = potential till särläkemedelsstatus
- Ovanliga och ärftliga mutationer i den mitokondriella respirationskedjan
  - Leigh, MELAS, KSS, CPEO, PEO, Pearson, MERRF, Alpers
  - Debuterar oftast i tidig ålder
- Enbart 1 tillgängligt läkemedel som enbart är godkänt i EU
  - LHON (idebenone, Santhera)
  - Konkurrenter i preklinisk och tidig klinisk fas

Pipeline

NeuroVives projektportfölj toppas av *NeuroSTAT* och *KL1333* i klinisk utvecklingsfas. Dessa följs av *NV354* och *NV556* i sen preklinisk fas samt tre projekt i tidig preklinisk fas.



NeuroSTAT

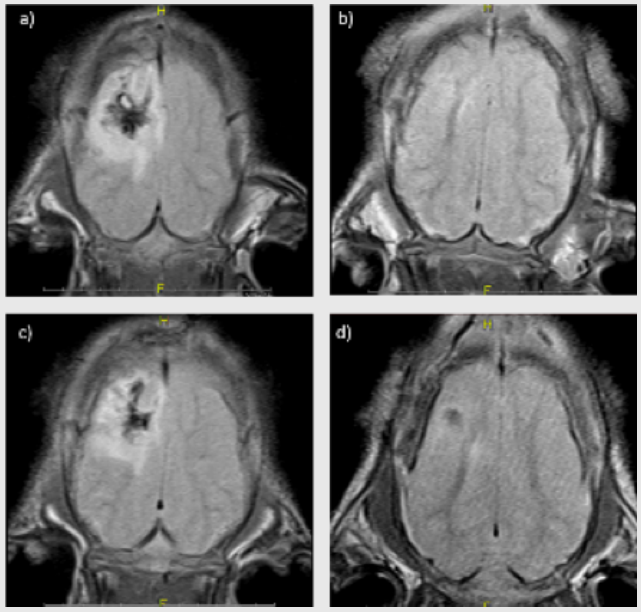
Den av NeuroVives läkemedelskandidater som kommit längst i utvecklingsprocessen är *NeuroSTAT* som utvecklas inom traumatisk hjärnskada (**TBI**). Målet är att begränsa de sekundära skadorna – neurologiska och funktionella nedsättningar – efter ett akut trauma. Behandlingskonceptet går ut på att stabilisera mitokondrierna och hindra celldöd med syfte att förbättra livskvalitet och bevarad funktion hos TBI-patienter.

Kandidaten är membranstabiliserande och innehåller den beprövade aktiva substansen ciklosporin, som annars används som immunhämmare vid exempelvis rheumatoid artrit, psoriasis, Crohns sjukdom och organtransplantationer.

NeuroVive har genomfört experimentella studier i standardiserade hjärnskademodeller, i samarbete med University of Pennsylvania (**Penn**), där NeuroSTAT uppvisat signifikant minska omfattningen av hjärnskada vid TBI (-35%). Studierna indikerade även positiva förändringar i hjärnans energimetabolit-nivåer och förbättrad mitokondriell andningsfunktion samt minskad produktion av fria radikaler.

Kandidaten har även genomgått en klinisk fas II-studie – Copenhagen Head Injury Ciclosporine study, **CHIC** – vid **Rigshospitalet** i Köpenhamn som rapporterades 2017. Studien gav positiva farmakokinetiska resultat och visade att NeuroSTAT når sitt målorgan, det centrala nervsystemet (CNS). Kandidaten var även väl tolererad och inga oväntade säkerhetssignaler uppmättes.

Prover från CHIC-studien har även använts för biomarköranalyser i syfte att identifiera lämpliga utfallsmått (endpoints) för kommande studier med NeuroSTAT. Man lyckades mäta NeuroSTATs effekt med samtliga av de fyra undersökta biomarkörerna som speglar olika aspekter av pågående hjärncellskada till följd av TBI. Detta var i enlighet med hypotesen och bolaget arbetar nu för att optimera utvärderingen av effekten vid läkemedelsutveckling inom TBI. De fyra innovativa biomarkörerna ska, tillsammans med andra utfallsmått, användas för att fastställa *Proof-of-Concept* i en kommande randomiserad, placebo-kontrollerad fas II-effektstudie.



Röntgenbilder från experimentella djurstudier utförd tillsammans med Pen. Bild a) och c) är placebo-djur medan b) och d) har behandlats med NeuroSTAT. Svarta områden visar försvunnen hjärnvävnad medan vita områden visar inflammation.

NeuroSTAT har **särläkemedelsklassificering** i både Europa och USA och bolaget har fått positiva besked vid vetenskaplig rådgivning av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och positivt utlåtande om sin utvecklingsplan av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA.

Målen för 2019 är att säkra icke-utspädande medfinansiering inför att starta fas II-studien, som även ska initieras under året. För detta krävs FDA:s godkännande för klinisk utveckling i USA. Studien väntas sedan pågå i ca 2 år och NeuroVive tror att kandidaten kan nå marknaden 2025. NeuroVive har sedan tidigare signalerat att man letar efter extern icke-utspädande medfinansiering för studien och att studien kan inledas först efter att sådan är säkrad.

TBI

Traumatisk hjärnskada (Traumatic Brain Injury, TBI) uppkommer vid externt våld mot huvudet som orsakar omedelbar skada på nervcellerna. Skadan medför nervcellsdöd vid skadetillfället som även fortsätter efteråt och till och med kan förvärras under flera veckor efter det akuta traumat. De vanligaste orsakerna är fallolyckor, trafikolyckor och misshandel. TBI resulterar ofta i måttlig eller svår funktionsnedsättning som både kan kräva intensivvård och livslångt stöd.

Idag saknas behandling för den sekundära skada som fortgår efter det akuta traumat.

Varje år drabbas mer än 50 miljoner personer av TBI och tillståndet beräknas årligen belasta den globala ekonomin med 3 300 miljarder kronor, eller 2,5 miljoner kronor per patient, genom direkta och indirekta vårdkostnader.

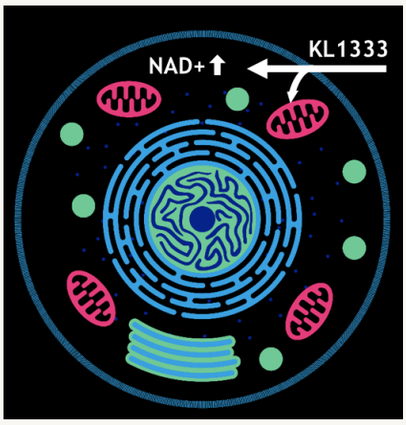
TRACK-TBI

TRACK-TBI – *Transforming Research and Clinical Knowledge in TBI* – initierades för att utveckla forskningen inom TBI. Genom att förbättra klassificeringen och utvärderingsmått vid olika typer av TBI möjliggörs riktade och precisionsbaserade kliniska studier, vilket minskar storleken och kostnaderna för kliniska studier.

2018 inledde NeuroVive ett samarbete med **TRACK-TBI**, ett nätverk av världsledande forskare inom TBI. Genom partnerskapet har NeuroVive fått värdefull feedback på studiedesignen för den kommande fas II-studien med NeuroSTAT. Därigenom har bolaget säkerställt att studien kommer genomföras på ett effektivt sätt, att regulatoriska myndighetskrav möts och viktiga vetenskapliga frågeställningar besvaras.

Nätverkets gren för kliniska studier, **TRACK-TBI NET**, erhöll nyligen ett anslag för finansiering av en eller flera fas II-studier för innovativa projekt inom TBI. Sammantaget finns 25 MUSD för finansiering av studier, medel som man i sin tur fått från det amerikanska försvaret. TRACK-TBI NET bjöd in det internationella neurotraumasamfundet att föreslå studieupplägg och läkemedelskandidater att testa, och nätverket kommer även att bistå med sin spetskompetens för att säkerställa att den/de utvalda studierna drivs på ett framgångsrikt sätt. Slutmålet är att ta fram en behandling mot TBI och dess följdsjukdomar som kan nå hela vägen till kommersialisering.

KL1333



2017 inlicensierade NeuroVive läkemedelskandidaten *KL1333* från det koreanska läkemedelsföretaget **Yungjin Pharm** till en förskottsbetalning om 1 miljon USD med ytterligare potentiella milstolpebetalningar på upp till 56 miljoner kronor.

KL1333 reglerar nivån av cellulärt NAD+, ett koenzym som är centralt för cellens energimetabolism, och ökar mitokondriens energiproduktion. Kandidaten utvecklas som oral behandling för kroniska medfödda mitokondriella sjukdomar som MELAS, KSS, PEO, Pearson och MERRF.

Prekliniska studier har bekräftat KL1333s kapacitet att öka mitokondriens energiproduktion, minska ansamlingen av laktat, motverka bildandet av fria radikaler och förmedla långsiktigt positiva effekter på energimetabolismen.

Under våren 2018 rapporterades den fas I-studie som genomförts i Korea tillsammans med Yungjin. Studien studerade enkeldosbehandling med KL1333 och visade god säkerhet och tolerabilitet samt goda farmakokinetiska egenskaper, vilket innebär att läkemedlet betedde sig enligt förväntan i kroppen.

I oktober godkände den brittiska läkemedelsmyndigheten *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) en fas Ia/b-studie i Storbritannien, vilket blir nästa steg i kandidatens utveckling. Studiens syfte är att undersöka säkerhetsprofil och farmakokinetik vid upprepade doseringar, vilket liknar den tänkta behandlingsregimen i klinisk praxis. Studien har en adaptiv design och kommer genomföras i tre delar;

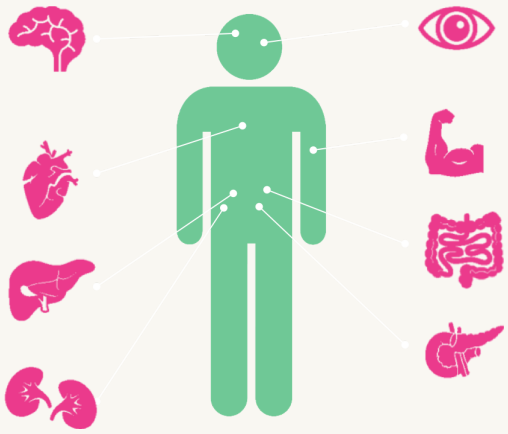
1. Enkeldos i friska frivilliga
2. Stigande multipel dosering i friska frivilliga
3. Multipel dosering i personer med mitokondriell sjukdom

Studien beräknas starta under första halvåret 2019. NeuroVive estimerar att man ska kunna presentera initiala resultat i slutet av året. Baserat på dessa kommer bolaget sedan förbereda kommande effektstudier i personer med mitokondriell sjukdom som behandlas under längre tid. Förberedelserna kommer bland annat bestå i diskussioner med kliniska experter och patientorganisationer. Bolaget räknar med att KL1333 kan nå marknaden 2024.

KL1333 har erhållit särläkemedelsklassificering från både EMA och FDA för behandling av mitokondriella sjukdomar, vilket underlättar fortsatt klinisk utveckling.

Särläkemedelsstatus medför flera fördelar, såsom:

- Regulatorisk & vetenskaplig rådgivning
- Reducerade krav på kliniska studier
  Reducerade regulatoriska kostnader
- Påskyndad godkännandeprocess – möjlighet till interimsgodkännande
- Lättare att nå ut till förskrivande läkare
- Marknadsexklusivitet under 7 år i USA och 10 år i Europa efter marknadsgodkännande
- Möjlighet till en mer fördelaktig prissättning

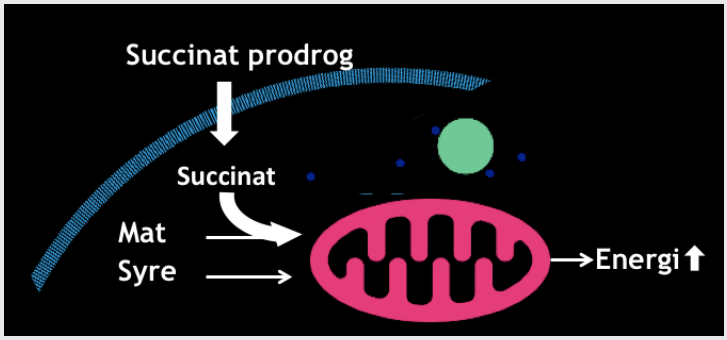


Mitokondriella sjukdomar kan leda till symptom från olika organ samt kontinuerligt försämrad organfunktion

NVP015/NV354 och NVP025 mot medfödda mitokondriella sjukdomar

Inom *NVP015*-programmet utvecklas behandlingar av energibrist vid medfödda mitokondriella sjukdomar med nedsatt funktion i mitokondriens **komplex I**. Behandlingskonceptet består av en prodrogteknologi för att tillgängliggöra det kroppsegna energisubstratet bärnstenssyra (*succinat*) inne i celler. Det primära målet är en underhållsbehandling för att öka mitokondriernas energiproduktion vid Leighs sjukdom som är en allvarlig mitokondriesjukdom som i typfallet drabbar små barn.

Vid Leighs sjukdom och andra syndrom med nedsatt komplex I-funktion kan vanliga infektioner och feber orsaka plötsliga energikriser med allvarliga skador på kroppens organ och ett försämrat sjukdomsförlopp som följd. Genom att förbättra cellernas energinivåer hoppas NeuroVive med sitt NVP015-program att kunna bromsa sjukdomsutvecklingen.



Läkemedelskandidaten *NV354* är en del av NVP015-programmet. I oktober presenterades resultat från en experimentell modell med akuta energikriser som visade att NV354 återställer vävnadsnivåerna för succinat och minskar laktatnivåerna samt att NV354 har potential att behandla kroniska såväl som akuta tillstånd hos patienter med medfödda mitokondriella sjukdomar.

Under 2019 ska substansproduktionen skalas upp inför toxikologistudier som förberedelse inför det kliniska program som väntas starta runt årsskiftet 2019/2020. Under 2019 väntas också ytterligare effektresultat från experimentella sjukdomsmodeller som delvis bedrivs med externt finansierade anslag till *Children's Hospital of Philadelphia* (**CHOP**), ett av USA:s främsta barnsjukhus. Samma institution undersöker även NVP015-substanser för användning vid kemiska hot. Kandidaten NV354 väntas nå marknaden 2025.

Extern finansiering av NVP015/NV354
Inom NVP015-programmet samarbetar NeuroVive med **CHOP**, vars arbete inom projektet stödjs genom ett forskningsanslag om **4 miljoner USD** från det amerikanska försvarsdepartementet.

I mitten av 2018 utlicensierade NeuroVive en undergrupp av NVP015-programmet riktad mot den mitokondriella ögonsjukdomen Lebers hereditära optikusneuropati (LHON). Det exklusiva avtalet slöts med amerikanska **BridgeBio Pharmas** helägda dotterbolag **Fortify Therapeutics** till ett potentiellt avtalsvärde om **60 miljoner USD** inklusive eventuella royaltybetalningar. Avtalet påverkar inte NeuroVives utvecklingsambitioner med övriga delar av NVP015-programmet.

Under hösten erhöll dessutom NeuroVive ett anslag om **5 Mkr** från den svenska innovationsmyndigheten **Vinnovas** *Swelife*-utlysning för att utveckla NV354 till kliniska studier, varav 1,5 Mkr utbetalats och 3,5 Mkr återstår.

NVP025-programmet fokuserar på långsiktig behandling av **mitokondriell myopati**, som är ett samlingsbegrepp för mitokondriella sjukdomar som drabbar muskulaturen. Målet är att utveckla en behandling som förebygger muskelförsvagning.

I början av 2018 rapporterades positiva effektdata från en experimentell modellstudie, utförd i samarbete med Karolinska Institutet, som visar en ökad överlevnad (94% vs. 50% i kontrollgruppen). Därmed är nästa steg att genomföra en dos-responsstudie inför val av läkemedelskandidat under 2019. Bolagets bedömer att det finns goda möjligheter för framtida särläkemedelsklassificering inom projektet.

NV556 och NV422 mot NASH

Läkemedelskandidaten *NV556* utvecklas för behandling av patienter med fettleversjukdomen NASH. Kandidatens prekliniska program har påvisat anti-fibrotisk effekt (kapacitet att stoppa ärrbildning) i flera experimentella modeller. NeuroVive siktar på utlicensiering av NV556 och bedömer att all nödvändig dokumentation för att ingå ett avtal om utlicensiering av denna prekliniska läkemedelskandidat finns på plats.

Målet är att pågående diskussioner ska leda till ett avtal under första halvan av 2019.NV422-projektet, inom vilket NeuroVive valde kandidatsubstans strax innan årsskiftet, riktar sig mot de metabola komponenterna i NASH.

NV422 ska genomgå dos-responsstudier i preklinisk NASH-modeller under 2019 samtidigt som bolaget inleder arbetet mot en framtida utlicensiering.

När fettleversjukdom uppträder i kombination med inflammation och ärrbildning (fibros) har sjukdomen avancerat till NASH (icke-alkoholorsakad steatohepatit). NASH återfinns hos 9% av befolkningen i Europa. För närvarande saknas registrerade behandlingar för sjukdomen.

NVP024 mot levercancer

NVP024-programmet består av sanglifehrin-baserade substanser som utvecklas för behandling av levercancer, HCC.

Anticancereffekter har påvisats i prekliniska HCC-modeller och just nu genomförs bekräftande och mekanistiska studier inom ramen för ett forskningsprogram vid Lunds universitet finansierat av *Stiftelsen för Strategisk Forskning*.

Målet är att utlicensiera kandidaten i preklinisk fas.

HCC, eller hepatocellulär cancer, är den sjätte vanligaste och den tredje mest dödliga typen av cancer. Globalt diagnosticeras 780 000 nya fall varje år.

Patent

NeuroVives strategi är att skydda sina tillgångar genom ett starkt patentskydd. Bolagets patent omfattar kemiska substanser, metoder och produktionsprocesser relaterade till verksamheten. NeuroVive har byggt upp patentfamiljer inom områden som ciklosporinberedning, sanglifehrinbaserade substanser, succinatmolekyler och protonoforer. Patent och patentansökningar avser framförallt de kommersiellt viktiga marknaderna Europa, USA och Asien.

Marknad

2017 gav NeuroVive **Monocl Strategy & Communication** i uppdrag att genomföra en marknadsanalys för bolagets läkemedelskandidater.

För NeuroSTAT, där bolaget riktar in sig på medelsvår till svår TBI, beräknades antalet patienter i USA och Europa uppgå till 450 000 individer per år. Det resulterade i ett estimat för den maximala årliga försäljningen motsvarande 1,6 miljarder USD år 2030.

Motsvarande beräkningar gjordes för kandidaterna inom mitokondriella sjukdomar där den maximala försäljningen av KL1333 estimerades till 1,8 miljarder USD år 2033 samt 1,3 miljarder USD för NVP015/NV354 år 2034.

Global Data uppskattar, i sin rapport OpportunityAnalyzer: NASH – Opportunity Analysis and Forecasts to 2026, att värdet på den globala NASH-marknaden kommer överstiga 25 miljarder USD år 2026, vilket berör både NV556 och NV422.

Finansiell situation

Enligt delårsrapporten för Q3 2018 hade bolaget 38,4 Mkr i likvida medel per den 31 september 2018.Därefter erhöll bolaget ett anslag från Sveriges innovationsmyndighet **Vinnova**. Anslaget kommer från myndighetens *Swelife*-utlysning *Projekt för bättre hälsa – Steg 2* som är en fortsättning av steg 1-anslaget om 1 Mkr som bolaget erhöll 2017.

Enbart 8 bolag valdes ut för Steg 2 och NeuroVive ska allokera kapitaltillskottet till att intensifiera arbetet med att förbereda NV354 för kliniska studier. Beloppet – totalt 5 Mkr, varav 1,5 Mkr utbetalats hittills – väntas täcka en betydande del av den totala kostnaden för kandidatutvecklingen fram till kliniska studier, fördelade på olika delstudier under de kommande två åren.

I december tillfördes bolaget också 0,48 Mkr (innan emissionskostnader) via teckningsoptioner av serie 2018:1 som emitterades i samband med företrädesemissionen i april 2018. Det modesta utfallet, som motsvarade drygt 1 procent av utgivna optioner, förklaras av att teckningskursen om 3,80 kronor översteg den aktuella aktiekursen under teckningsperioden (november 2018).

I samband med offentliggörandet av utfallet av teckningsoptionen delgav bolaget även sina intentioner att genomföra en företrädesemission om 123,8 Mkr i januari/februari 2019. Efter totala emissionskostnader om 19,2 Mkr – varav 10,1 Mkr avser emissionskostnader medan 9,1 Mkr avser ersättning för garantiåtagande – blir nettolikviden vid en fulltecknad emission 104,6 Mkr.

Emissionslikviden ska i huvudsak användas till att finansiera kliniska utvecklingsaktiviteter såsom den planerade kliniska fas Ia/b-studien med KL1333 och förberedelser inför den kliniska fas II-effektstudien med NeuroSTAT. I den mån som emissionen tecknas i tillräcklig grad kommer delar av kapitaltillskottet även att användas till vidareutveckling av bolagets prekliniska projekt, då framförallt NVP015/NV354-programmet.

Resterande belopp kommer att allokeras till att säkerställa utvecklingen av bolagets patentportfölj samt bolagets löpande kostnader.

Företrädesemissionen

- Teckningsperiod: 23 januari – 6 februari 2019
- Teckningskurs: 1,35 SEK/aktie
- Emissionsbelopp: 123,8 Mkr vid fullteckning (nettolikvid 104,6 Mkr)
- Tecknings- och garantiåtaganden: 80%
- Handel med BTA: 23 januari – 15 februari
- Maximal utspädning: 50 procent

Emissionen godkändes av en extra bolagsstämma den 17e januari 2019. Teckningsperiod pågår mellan 23 januari och 6 februari.

Datum för NeuroVive Pharmaceuticals nästa rapport är **2019-02-28**

Analyskommentar

Bolaget

NeuroVives tvåsidiga affärsmodell tillåter bolaget att själva utveckla särläkemedel med stor framtida intäktspotential samtidigt som delar av utvecklingen kan komma att finansieras av utlicensieringsavtal inom vanliga sjukdomar. Upplägget är att föredra framför en ansats om att driva en kandidat inom en vanligt förekommande sjukdom hela vägen till marknaden. Det är helt enkelt inte realistiskt att förvänta sig att ett bolag av NeuroVives storlek ska ro en sådan uppgift i land. Att istället, på ett nyktert sätt, fokusera på en skalenlig utmaning resulterar i en välavvägd allokering av bolagets begränsade resurser.

BridgeBio-avtalet är ett tydligt bevis på att man kan göra affärer och understryker att bolagets affärsutvecklingsaktiviteter fungerar i praktiken. Ett redan ingånget licensavtal ger också den kvalitetsstämpel som krävs för att skapa goda förutsättningar för ytterligare avtal.

Näst på tur är sannolikt NASH-projektet NV556, där bolaget kommunicerat att utlicensieringsaktiviteter pågår. Ett sådant avtal skulle vara en tung kurstrigger i närtid. Även om ett licensavtal för NV556 dröjt något längre än NeuroVive initialt trott tydliggjordes intresset för NASH-behandlingar i slutet av oktober då läkemedelsjättarna **Pfizer** och **Novartis** meddelade att de ingått ett samarbete för utveckling av en eller flera kombinationsterapier mot NASH baserat på bolagens befintliga utvecklingsprojekt inom terapiområdet.

Man ska inte heller glömma att bolaget har lyckats skapa ett brett nätverk av samarbetspartner av hög kaliber som utgör en imponerande line-up för ett bolag av NeuroVives storlek, vilket också kan komma att spela en avgörande roll i framtida projektutveckling och affärsaktiviteter.

Projektutveckling

NeuroSTAT-projektet fortskrider planenligt. Den positiva feedbacken från både FDA och EMA gällande studiedesignen av den planerade fas II-effektstudien och det tänkta patienturvalet är lovande. Det senare är särskilt uppmuntrande, eftersom valet av patientgrupp är avgörande för att resultatet från den kliniska studien ska uppnå de regulatoriska myndigheternas högt ställda krav.
Det är generellt svårt att genomföra kliniska studier för TBI eftersom det saknas uppenbara effektmått som inte kräver flerårig uppföljningstid. Biomarkörerna som NeuroVive identifierat har dock godkänts vid diskussioner med FDA, vilket stärker möjligheterna att korrekt mäta kandidatens effekt i kommande studier. Detta stärker bolagets case för ett marknadsgodkännande i framtida diskussioner med myndigheter.

Avseende KL1333 bör starten av den kommande fas Ia/b-studien räknas som en signifikant katalysator. Något som talar till kandidatens fördel är att den angriper en mekanism med bevisad effekt för mitokondriella sjukdomar vilket ökar sannolikheten för klinisk effekt.
Även för detta projekt har de regulatoriska förutsättningarna stor betydelse för den framtida utvecklingen. Utöver särläkemedelsstatus innebär de bristande behandlingsalternativen inom de flesta mitokondriella sjukdomar att det finns ytterligare regulatoriska möjligheter.

Ett exempel är FDA:s *Fast Track*-program, en strategi som exempelvis konkurrenten **Stealth BioTherapeutics** nyttjat för sin kandidat *elamipretid* som utvecklas som behandling av PMM, Barth syndrom och LHON. Programmet medför tätare kontakt med FDA för att diskutera utvecklingsplaner och studiedesign för kliniska prövningar, samt behörighet att ansöka om FDA:s accelererade godkännandeprocess (*Accelerated Approval*) och prioriteringsgranskning (*Priority Review*) när det blir aktuellt.
Med andra ord kan Fast Track-programmet stärka oddsen för att den kliniska utvecklingen går i rätt riktning och underlätta den regulatoriska processen. Fast Track-programmet har även ett signalvärde då det indikerar att bolaget sitter på den första potentiella behandlingen för en hittills oexploaterad marknad.

Många mitokondriella sjukdomar har en liknande uppkomstmekanism även om de kan yttra sig på olika sätt. Eftersom NeuroVive siktat in sig på denna gemensamma mekanismen finns sannolikt potential inom ytterligare indikationer. Varje mitokondriell sjukdom är sällsynt, men eftersom det finns ett stort antal sjukdomar med liknande mekanismer skulle det skapa en betydande marknad för NeuroVive.
Under det senaste året har bolaget fått flera kvalitetsstämplar på sina olika projekt. Däribland avtalet med BridgeBio, anslutningen till TRACK-TBI-nätverket, forskningsanslaget till CHOPs aktiviteter inom NVP015-programmet och de upprepade Vinnova-anslagen. Dessa bidrar sannolikt till ett ökat intresse för bolaget, bättre förhandlingsmöjligheter och ökade chanser att utlicensiera ytterligare delar av bolagets pipeline framgent.

Marknad

TBI utgör en betydande marknad, inte minst i USA där idrottsrelaterade huvudskador har fått mycket stor uppståndelse på senare tid. Det medför en intresse-boost för NeuroVive och NeuroSTAT – särskilt som antalet konkurrenter är få – samt att det kan underlätta att attrahera investeringskapital.

Att NeuroVive redan är närvarande i USA, för NeuroSTAT-projektet främst genom samarbetet i biomarkörsstudien, banar även det väg för projektet.

Detsamma gäller bolagets partnerskap med amerikanska TRACK-TBI, som arbetar aktivt för att skapa synergier, dela kunskap och bättre utnyttja tillgängliga resurser för att ta

Börsvärde

Under de senaste åren har NeuroVive gjort stora framsteg. Bara under det senaste året har man rapporterat positiv fas I-data för KL1333, genomfört en framgångsrik biomarköranalys för NeuroSTAT och förankrat studieplanerna för samma kandidat hos FDA. Man har också säkerställt särläkemedelsklassificering för såväl KL1333 som NeuroSTAT. Bolagets kanske hittills största affärshändelse inträffade under sommaren 2018 när bolaget licensierade NVP015 till BridgeBio. Man har dessutom fått upprepade forskningsanslag som nämnts ovan.

Därmed kan konstateras att NeuroVive har levt fram ett behandlingsalternativ mot TBI. Att ingå i nätverket kan bli en ytterligare dörröppnare till både potentiella samarbetspartners, kapital och i slutändan marknaden.

Men USA utgör inte bara en viktig marknad inom TBI, utan är den största marknaden för mitokondriell medicin över lag. Genom sitt samarbete med namnkunniga aktörer som bl.a. CHOP och Penn har NeuroVive möjlighet att arbeta med både sin kännedom om marknaden, och marknadens kännedom om NeuroVive, långt före marknadsentré vilket är en viktig fördel.

Det estimerade marknadsvärdet för respektive projekt är i miljardklassen, vilket är i linje med särläkemedel inom allvarliga sjukdomar där det saknas tillgängliga behandlingsalternativ. Sannolikheten att samtliga kandidater uppnår sin maximala estimerade försäljningsnivå kan dock anses som små, givet sannolikheten för ett läkemedel i tidiga utvecklingsskeden att nå marknaden. NeuroVives breda pipeline är dock betryggande i termer av portföljvärde.

upp till förväntningarna och levererat på sin strategi. Men bolagets prestation reflekteras knappast kan sägas i dagens börsvärde om drygt 250 Mkr.

I sammanhanget bör det återigen poängteras att NeuroVive har en bred portfölj med en rad spännande projekt med enskilt stora värden. Detta inte minst då man utvecklar särläkemedel, med hög LoA, vilket dels ger marknadsexklusivitet och dels tillåter en mer gynnsam prissättning vid marknadsentré. Bolagets affärsmodell möjliggör dessutom intäkter, via utlicensieringsavtal och milstolpebetalningar, inom en överskådlig framtid.

Marknaden har hittills gett ett blygsamt svar på bolagets uppnådda mål och det bör därmed finnas betydande uppsidor att vänta för såväl befintliga som tillkommande investerare.

Finansiell situation

Om företrädesemissionen inte fulltecknas kommer NeuroVive att dra ned på aktiviteterna för sina utvecklingsprojekt och fokusera framförallt på NeuroSTAT och KL1333. Man bedömer dock att det garanterade beloppet om ca 99 Mkr är tillräckligt för att tillgodose kapitalbehovet under de kommande 12 månaderna vid ett sådant scenario.

Bolagets förra emission genomfördes i april 2018 och tecknades då till 104 procent, vilket tillförde bolaget 78,5 Mkr före emissionskostnader. Ägarnas tidigare förtroende, i kombination av en strid ström av positiva nyheter under 2018, bådar gott även för den aktuella emissionen. Det bör dock noteras att dagens investeringsklimat är något kyligare än sist.

Därutöver ser BioStock mycket positivt på det utlysta TRACK-TBI NET-anslaget. Vår bedömning är att anslaget är så nära skräddarsytt för NeuroVive – som är redo för en fas II-studie, vars studiedesign tagits fram i samarbete med TRACK-TBI, och som dessutom har den uttalade strategin att söka denna typ av finansiering inom just NeuroSTAT-projektet – som det kan bli. TRACK-TBI NET-programmet vore dessutom helt rätt typ av partnerskap för bolaget med positiv innebörd för dess ägare. Om NeuroVive skulle tilldelas torde det bidra till bibehållna tidslinjer för kandidaten och samtidigt utgöra en ytterligare kvalitetsstämpel för NeuroVive.

Bolaget har hittills varit förteget kring huruvida man avser ansöka om anslaget, men har bekräftat att det är precis den typ av finansiering man letat efter. Det kan därmed anses högst sannolikt att en ansökan kommer att skickas in. Även om det befintliga samarbetet med TRACK-TBI inte är någon garanti för att bolagets ansökan kommer att beviljas, så innebär det att nätverket redan har kvalitetssäkrat NeuroSTAT-projektet. Något som talar ytterligare till bolagets favör är tidigare anslags-framgångar, inte minst bevisat av de upprepade Vinnova-anslagen varifrån bolaget fortfarande väntar 3,5 Mkr.

Därtill medför även BridgeBio-avtalet framtida intäktspotential genom möjliga milstolpesersättningar och royaltyintäkter om utvecklingen blir framgångsrik. Detta skulle bidra till att finansiera utvecklingen av andra projekt, helt i linje med bolagets affärsmodell.

Ytterligare en möjlig finansieringskälla är en utlicensiering av NV556. Även här ser BioStock goda möjligheter, både för att NeuroVive ska lyckas ingå ett sådant avtal och för det ska innehålla attraktiva villkor. Det är dock svårare att sia om när ett sådant avtal kan komma på plats.

Utmaningar & risker

Finansieringen är ett ständigt orosmoln för bolag aktiva inom läkemedelsutveckling. Oavsett utfallet av den aktuella emissionen kommer ytterligare kapitaltillskott behövas för att ta den första kandidaten till marknaden. Det finns alltid en risk att man inte lyckas resa kapital när behov uppstår. Hela, eller delar av, finansieringen skulle dock kunna komma via partnerskap eller från externa finansiärer såsom TRACK-TBI-anslaget alternativt via utlicensiering av någon av kandidaterna mot vanliga sjukdomar.

Liksom andra mindre bolag är NeuroVive högst beroende av vilka individer man lyckas knyta till sig. Just nu besitter NeuroVive en spetskompetens inom sitt sjukdomsområde, något som är avgörande för bolagets framtida utveckling. Eventuella förluster av nyckelpersoner skulle dock kunna få negativa konsekvenser för bolaget, som visserligen gjort tydliga ansatser för att säkerställa denna aspekt på senare tid.

Därutöver är förskjutna tidslinjer en konstant riskfaktor för läkemedelsutvecklande bolag, och något som marknaden generellt reagerar negativt på. Hittills har dock NeuroVive inte uppvisat några större avvikelser från sina kommunicerade tidsplaner.

Den största risken inom läkemedelsutveckling är ändå alltid osäkerheten i att det på förhand inte går att veta huruvida man kommer uppnå positiva studieresultat. Prekliniska data är ingen garanti för säkerhet eller effekt i människa.
Då en stor del av värdet av NeuroVives verksamhet får sägas finnas i bolagets båda kliniska projekt – NeuroSTAT och KL1333 – är fortsatta positiva resultat från dessa den största utmaningen och risken då underlaget för klinisk effekt är fortsatt begränsat. Riskerna minskar dock betydligt med varje utvecklingssteg som tas.
Motsvarande utmaning finns såklart även i bolagets prekliniska program, men dessa tillgångar utgör än så länge en betydligt mindre andel av bolagets portföljvärde. De kliniska kandidaternas särläkemedelsklassificering medför dock en förhöjd LoA vilket dämpar projektens inneboende risk något.

Disclaimer & info BioStock

Disclaimer – Nulägesanalys

Detta är en nulägesanalys utförd av BioStock i samband med investerareventet BioStock Live. BioStocks ersättning för nulägesanalysen har bestämts på förhand och ersättningen är oavhängig analysens innehåll. Innehållet i denna analys baseras på Bolagets presentation på BioStock Live och eventuellt annan offentlig information. Informationen om Bolaget har faktagranskats och godkänts för publicering av Bolaget. Analysen innehåller subjektiva bedömningar om framtiden vilket skall anses medföra osäkerhet. Värderingar av bolag, produkter och marknad har utförts av BioStocks analytiker. Analytikern äger ej aktier i Bolaget. Denna analys skall ej betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i Bolaget och skall ej tolkas som finansiell rådgivning. BioStock kan ej garantera att de slutsatser som presenteras i analysen kommer att uppfyllas. BioStock kan ej hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys. BioStock står ej under Finansinspektionens tillsyn och behöver därmed ej följa de regler som annars gäller för analysföretag som står under Finansinspektionens tillsyn.

OM BIOSTOCK

BioStock är en nyhets- och analystjänst som fokuserar på nordiska börsbolag inom Life Science, med en engagerad och stadigt växande läsarkrets. Vi följer såväl bioteknik- och läkemedelsbranschen som aktiemarknaden med stort intresse. Genom att analysera och publicera nyheter och intervjuer på ett transparent och lättillgängligt sätt har BioStock snabbt vunnit gillande hos såväl investerare som bolagen inom sektorn.

KONTAKTA OSS

Stora Södergatan 8A
222 23 Lund
Telefon: 070 652 42 72
E-post : red@biostock.se
Hemsida : www.biostock.se

DELA GÄRNA ANALYSEN!