

NeuroVive Pharmaceutical

En investering med hjärta och hjärna

Sponsorbevakning

Teckna

Hög Risk

- **Kända substanser minskar risk och time-to-market**
 - NeuroVives produkter består av två substanser som redan används kliniskt idag
- **Samma läkemedel kan användas för olika indikationer**
 - Immunhämmare, skydd vid hjärntrauma och epilepsi ser ut att bli först ut, men fler indikationer finns
- **Första produkt kan vara på marknaden redan nästa år**
 - Tack vare att verksamma substanser är kända räcker det att visa upp en fas I-studie för att lansera produkten för redan godkända områden
- **Nypublicerad studie validerar verkan i hjärta – har bäring på hjärnan**
 - En fransk studie i New England Journal of Medicine visade att mitokondrier i hjärtat reagerade på samma sätt som NeuroVive hoppas att de ska reagera i hjärnan och förhindrade celldöd
- **Potential större än risk**
 - De stora intäktsmöjligheterna väger mer än väl upp hög risk i investeringen

NeuroVive Pharmaceutical har som ambition att bli först ut på marknaden med ett läkemedel, NeuroSTAT, som bland annat förhindrar nervcellsdöd i samband med skallskador, och i förlängningen stroke och långvariga epileptiska kramper. Upptäckten gjordes av en slump för 15 år sedan och om 4 år ska bolaget vara i mål. NeuroVive har en betydande potential, samtidigt som riskerna till viss del begränsas av att den aktiva substansen i läkemedlet NeuroSTAT, samt produktens bärarmedium, redan används kliniskt. Det innebär bl a att NeuroVive kan räkna med intäkter redan efter genomförd fas I-studie. Vi finner att det motiverade värdet för aktien ligger i spannet 11-15 SEK och med det följer ett antal icke inräknade indikationer på köpet. Rådet är att teckna!

Antal aktier (premoney)	11,8 miljoner
Notering	AktieTorget
VD	Eskil Elmér
Störste ägare	Maas Biolab
Webb	www.neurovive.se
Börsvärde premoney(@7,60 SEK)	89,8 MSEK
Free float (postmoney)	ca 29 %

Ansvarig analytiker

Anders Ericson

anders.ericson@smallcap.se

Smallcapse AB/smallcap.se

www.smallcap.se

Biotechbolaget/drog deliverybolaget NeuroVive genomför i dagarna en nyemission och i samband med det noteras bolaget på AktieTorget. Teckningstiden pågår mellan den 11 augusti och 3 september. Första handelsdagen på AktieTorget beräknas bli den 3 oktober. Erbjudandet omfattar lägst 987 500, och högst 1 975 000 aktier. Fulltecknad kommer emissionen att tillföra NeuroVive ca 15 MSEK före emissionskostnader. För att NeuroVive ska fullfölja erbjudandet krävs att minst halva emissionen tecknas. NeuroVive kommer att bli ett av de mer spännande bolagen på AktieTorget att följa.

Bakgrund

Lundabaserade NeuroVive bedriver klinisk utveckling och forskning på Cyklosporinbaserade läkemedel. Den vanligaste användningen för Cyklosporin är som immunhämmande läkemedel som används vid organtransplantationer. Denna egenskap upptäcktes redan 1972 av forskare på Sandoz, numera Novartis. Cyklosporin är också ett ämne med nervcellsskyddande effekter.

Redan 1993 gjorde NeuroVives VD Eskil Elmér av en slump en oväntad upptäckt i samband med forskning inom celltransplantation. Upptäckten var att Cyklosporin-A fungerade kraftfullt nervcellskyddande när substansen korsat blodhjärnbarriären. Blodhjärnbarriären är mycket tät sammanfogade kapillärväggar i hjärnans blodkärl som minskar tillgängligheten för vissa substanser i blodet från att nå hjärnvävnaden. Upptäckten blev startskottet för grundforskning inom området. Sedan dess har flera internationella och oberoende forskarteam vid djurförsök visat att Cyklosporin-A är kraftigt nervcellskyddande avseende traumatisk hjärnskada, stroke och hjärnskada vid hjärtstopp. År 2000 bildades NeuroVive (under dåvarande namn NeuroPharma) i syfte att kommersialisera upptäckterna. Produktnamnet NeuroSTAT registrerades år 2000.

*År 2000 bildades
NeuroVive*

NeuroSTAT

NeuroVive har utvecklat den patenterade produkten NeuroSTAT. NeuroSTAT består av den aktiva substansen Cyklosporin-A och ett bärarmedium som är fritt från Cremofor och alkohol. Cremofor och alkohol är mindre lämpliga ämnen att ge till patienter med akuta hjärnskador. Cyklosporin-A stärker mitokondriernas membran genom att binda proteinet cyklofilin D. Detta resulterar i att mitokondrierna kan ta upp och lagra mer kalcium utan att skadas. Därmed ökar möjligheten för cellen att fortsätta producera energi för att överleva. Det är på detta sätt som den sekundära celldöden reduceras och den totala skadan minskar i omfång.

*NeuroSTAT består av
den aktiva substansen
Cyklosporin-A och ett
bärarmedium fritt från
Cremofor och alkohol*

Cyklosporin-A har i en lång rad djurförsök visats reducera celldöd avsevärt, som mest upp till 84 procent. Inga konkurrerande läkemedel har visat sig vara lika nervcellskyddande som Cyklosporin-A vid djurförsök. Cyklosporin är den hittills enda kända substansen som skyddar mitokondriernas funktion. Cirka 90 procent av alla försök som genomförs misslyckas redan vid tester på djur. NeuroVive har världsomspännande patenträttigheter för sin teknologi och produkter som kommit långt i utvecklingen mot klinisk användning. Resultaten i de prekliniska studierna beskrivs som mycket lovande.

*NeuroVive har
världsomspännande
patentträttigheter*

Cyklosporin-A är sedan tidigare registrerat till människa för andra ändamål

Bolaget har i rådgivande möten med Läkemedelsverket fått icke bindande förhandsbesked att ge den första produkten NeuroSTAT till människa. Cyklosporin-A är nämligen som nämnts tidigare registrerad till människa för andra ändamål. Att använda en substans som redan används i människa och som påverkar cellens energiproduktion ger NeuroVive en betydande fördel gentemot konkurrenterna. Det innebär också att NeuroVive efter en mindre fas I-studie kan registrera produkten på befintliga användningsområden. Det ska bli resultatet i att NeuroVive börjar få intäkter via utlicensiering redan nästa år. Steg två blir att genomföra en större klinisk prövning, fas IIb, i patienter med traumatisk hjärnskada.

Traumatisk hjärnskada

I samband med skallskador finns det i dag inget läkemedel på marknaden som förhindrar nervcellsdöd. Nervcellsdöden inleds med traumat, till exempel vid en bilolycka, och fortgår sedan i timmar eller dagar i takt med att skadan mognar. Denna utmognad kan sjukvårdspersonalen idag inte förhindra på något effektivt sätt. Nervcellerna i närheten av den primära skadan kan lite förenklat sägas ta kol på sig själva genom att sluta producera energi. Det är denna, den sekundära celldöden, som väsentligt förvärrar den primära skadan.

Mitokondrier är små strukturer inne i cellen. Mitokondrierna fyller en avgörande funktion avseende cellens energiproduktion. På så sätt bidrar de till att cellerna kan motstå och reparera skador. I samband med nervcellsskador kommer kalcium in i cellen. Kalciumet buffras och lagras av mitokondrierna i syfte att skydda cellerna från för höga, skadliga kalciumnivåer. För mycket kalcium leder till att mitokondrierna slutar producera energi vilket i sin tur leder till att nervcellerna dör.

Många av dem som drabbas av traumatisk hjärnskada får men för livet. Hur dessa men ser ut beror på skadans karaktär. Kostnaderna för samhället är enorma. Ett läkemedel som effektivt kan förhindra nervcellsdöd är således ytterst välkommet och det ser ut som NeuroVive sitter i en bra position att bli först ut på marknaden.

Fördelar med NeuroSTAT

Det finns flera betydande fördelar med NeuroSTAT jämfört med konkurrerande produkter. Den aktiva substansen, Cyklosporin-A, samt produktens bärarmedium används redan kliniskt, men för andra ändamål. Detta medför mycket lägre utvecklingskostnader och kortare utvecklingstid för NeuroVive. Dessutom innebär det reducerad risk. NeuroSTATs bärarmedium är en lipidemulsion som idag används i det brett använda anestesimedlet Propofol och har runt 60 gånger mindre biverkningsfrekvens än Cremofor som kan utveckla allergiska reaktioner hos ungefär en patient på 1000.

Cyklosporin-A har i en extern fas II-studie prövats avseende säkerhetsaspekter vid traumatisk hjärnskada

Cyklosporin-A har i en extern fas II-studie prövats avseende säkerhetsaspekter vid traumatisk hjärnskada. De publicerade resultaten från 69 patienter indikerar att Cyklosporin-A inte föranleder några väsentliga biverkningar, att det har en positiv inverkan på blodmarkörer för hjärnskada och intrakraniellt tryck samt en tendens för ökad funktionalitet

hos patienter sex månader efter behandling, då behandling skett inom åtta timmar efter olyckan. Studien finansierades av amerikanska National Institute of Health (NIH). Studien genomfördes med NeuroVives medgivande, i egenskap av patentinnehavare, med ett på marknaden tillgängligt Cyklosporin-A-preparat.

NeuroSTAT produceras av Fresenius-Kabi i Österrike och har visat på en stabilitet över 36 månader. Fresenius-Kabi agerar som CMO (Contract Manufacturing Organization) och kan leverera produkten till NeuroVives kliniska prövningar. Produktionsavtal har hittills tecknats för varje produktionsomgång. Ett produktionsavtal, avseende större volymer till kliniska prövningar och för kommersiellt bruk, diskuteras i nuläget mellan NeuroVive och tillverkaren.

Läkemedelsverket i Sverige har vid rådgivande möte givit NeuroVive icke bindande förhandsbesked avseende att använda NeuroSTAT i friska individer i en klinisk fas I-studie, utan ytterligare förstudier

Kliniskt provningsmaterial av NeuroSTAT för NeuroVives fas I-studie i människa planeras för tillverkning i augusti-september 2008. Läkemedelsverket i Sverige har vid rådgivande möte givit NeuroVive icke bindande förhandsbesked avseende att använda NeuroSTAT i friska individer i en klinisk fas I-studie, utan ytterligare förstudier. Motsvarande rådgivande möte med FDA, så kallat "pre-IND meeting" planeras i anslutning till produktion av kliniskt provningsmaterial under hösten 2008.

Patentskydd

NeuroVive har de globala patenträttigheterna avseende nervcellskydd med Cyklosporin vid akuta neurologiska skador. Patentet omfattar användningen av Cyklosporin-A, varianter och derivat av Cyklosporin-A, till alla akuta neurologiska sjukdomar i samband med att nervceller ska räddas från celldöd. Skyddet löper till 2016 i USA och 2015 i övriga länder. Dessa länder är 20 stycken i Europa samt Kanada, Mexico, Ryssland, Japan och Kina. Beredningsformen i sig har ett patent som löper till 2012 och detta påverkar framför allt marknaden för immunförsvarshämmare och eventuellt indikationen för minskad vävnadsdöd vid hjärtinfarkt.

NeuroVive kommer också att ansöka om "orphan designation" för NeuroSTAT. Det innebär ett exklusivt skydd även under den tid då patenten inte längre gäller. En "orphan designated drug" har exklusivitet i sju år i USA och tio år inom EU, räknat från den dag då marknadstillstånd givits för läkemedlet av läkemedelsmyndigheterna i de olika länderna.

Extern fas III-studie

NeuroVives kommer sannolikt att ha möjlighet att delta i en större, extern, amerikansk fas III-studie

Utöver NeuroVives eget utvecklingsarbete kommer bolaget ha möjlighet att delta i en större amerikansk fas III-studie. Efter att NeuroVive genomfört sin egen fas I-studie kommer tillstånd att sökas från FDA i syfte att delta i den amerikanska studien. NeuroVive kommer inte att delta i genomförandet av studien, men däremot förse studien med NeuroSTAT samt ha en rådgivande roll i processen. Studien inleds under 2009 och bör kunna genomföras på ca två år. Studien planeras omfatta ca 850 personer med traumatisk hjärnskada och leds av doktorerna R Bullock och B Young från Medical College of Virginia samt University of Kentucky.

1 MUSD har erhållits för planering och ytterligare 6,1 MUSD har sökts. Sannolikheten bedöms som god att studien väl kommer att finansieras och

genomföras eftersom den fått status "fundable score", men inga garantier finns i dagsläget. Denna möjlighet är unik och blir resultaten i studien tillfredsställande innebär det att NeuroVive kan ansöka om marknadsauktorisering på den amerikanska marknaden och vägen ligger öppen för behandling av traumatisk hjärnskada. Det skulle sätta NeuroVive i en drömposition.

Grundforskning, byggande av patentportfölj, preklinisk forskning och produktutveckling av NeuroSTAT är genomfört. För NeuroVives del återstår nu kliniska prövningar av produkten

Egna kliniska studier

Grundforskning, byggande av patentportfölj, preklinisk forskning och produktutveckling av NeuroSTAT är genomfört. För NeuroVives del återstår nu kliniska prövningar av produkten. Fas I-studien inleds hösten 2008. Studien omfattar 24 frivilliga friska personer. Om substansen rör sig likadant som Novartis Sandimmun i kroppen är produkterna att betrakta som bioekvivalenta. Blir resultatet som väntat kommer NeuroVive att kunna erhålla ett europeiskt marknadsstillstånd under 2009 för att lansera produkten för immunförsvarshämmande syfte. NeuroVive avser att utlicensiera produkten för detta ändamål och kan på så sätt skapa intäkter redan 2009. Sannolikheten för att så blir fallet bedöms som goda av bolaget. Den hjärtinfarktstudie som nyligen publicerats stärker sannolikheterna ytterligare.

Fas I-studien fyller också syftet att lägga grunden för den mer omfattande fas IIb-studien med fokus på traumatisk hjärnskada. Fas I-studien kommer att genomföras i enlighet med krav från amerikanska FDA, för att NeuroSTAT ska kunna användas i den planerade amerikanska fas III-studien.

Fas IIb genomförs 2010 på ca 200 patienter med traumatisk hjärnskada. Fokus ligger på dosering och säkerhet. Fas III-studien kommer NeuroVive att utlicensiera för genomförande till ett eller flera läkemedelsföretag. Detta beräknas kunna ske under 2011.

Marknader

NeuroVives marknad kan, i syfte för en aktieanalys/värdering, delas upp i tre segment baserat på när i tiden de olika segmenten väntas kunna bearbetas:

- Immunförsvarshämmande läkemedel
- Läkemedel mot nervcellsdöd vid traumatisk hjärnskada
- Läkemedel mot nervcellsdöd vid stroke och/eller långvariga epilepsianfall och/eller hjärncellsdöd i samband med hjärtstopp, m m

Till detta kommer eventuellt indikationen minskad vävnadsdöd vid hjärtinfarkt.

Hjärtinfarkt, ytterligare en indikation?

Den 29 juli i år presenterades en ny studie i New England Journal of Medicine. Studien visar att Cyklosporin signifikant kan minska dödligheten i hjärtvävnad efter infarkt. Det är samma verkningsmekanism som är i spel som vid traumatisk hjärnskada. För mycket kalcium leder till sekundär

celldöd eftersom mitokondrierna inte klarar av sin uppgift. Genom att tillsätta Cyklosporin precis före ballongutvidgningen vid åtgärdande minskar återflödesskadorna på hjärtat. Studien är högintressant för NeuroVive som dels är Cyklosporinexperter och dels har patent på en säker intravenös beredningsform som har betydligt mindre biverkningar än den produkt som användes vid studien. Mitokondrierna i hjärtat är av samma slag som de i hjärnan vilket gör att NeuroVives egna kommande kliniska prövningar ytterligare valideras. Risken i den kommande studien sjunker alltså avsevärt.

Studien är som nämnts helt ny och ännu har NeuroVive inte hunnit reagera på den, eller kommenterat den. Vi håller det dock för troligt att NeuroVive kommer att få mycket uppmärksamhet den närmaste tiden, men vi vågar inte sia om vilka steg NeuroVive väljer att ta. Vår bedömning är att NeuroSTAT redan år 2009 kan marknadsföras i detta syfte likaväl som immunförsvarshämmare. Eftersom bolaget ännu inte kommenterat studien väljer vi dock att inte ta med detta spår i vår värdering av NeuroVive. Om vi har rätt vilar sannolikt en ny mångmiljardmarknad runt hörnet. Vi hyser inga som helst tvivel om att marknaden för hjärtinfarkt är minst lika stor som den för hjärntrauma. Nu räcker förvisso patentet för beredningsformen bara fram till 2012, men det kan räcka att få några ostörda år på en oerhört stor marknad.

Immunförsvarshämmare

Den första marknaden som NeuroVive når med god sannolikhet är den för immunförsvarshämmande produkter. Årligen genomförs det ca 20 000 organstransplantationer i Europa. Den amerikanska marknaden torde vara ungefär lika stor. NeuroSTAT kan användas i immunförsvarshämmande syfte vid organstransplantationer och är en väsentligt förbättrad variant av befintliga produkter på marknaden. Detta är möjligt redan efter en fas I-studie varför NeuroVive räknar med att det kan generera intäkter redan år 2009. Affärsmodellen består i att NeuroVive licensierar ut produkten.

Eftersom NeuroSTAT är väsentligt bättre än befintliga produkter räknar NeuroVive med att prissättningen kan vara aggressiv. Det finns flera exempel på hur nya, bättre läkemedel kan prissättas oerhört aggressivt. Ett exempel är Paklitaxel, ett cancermedel, som genom att byta bärarmedium kunde sälja för 28 gånger mer än tidigare.

NeuroStats främsta konkurrerande produkt Sandimmun som marknadsförs av Novartis bedöms av NeuroVive vara mindre lämplig då den bl a innehåller Cremofor och alkohol som bärarmedium. NeuroVive räknar med att NeuroSTAT kan säljas till ett pris som är 5-20 gånger högre än Sandimmun. Enligt NeuroVive skapar det en marknad som årligen är värd 50-600 MUSD. NeuroVives royalté förväntas vara tvåsiffrig och av den går 30 procent till CicloMulsion AG som står för lipidemulsionen som utgör NeuroSTATs bärarmedium. Vi har utgått från ett scenario där intäkterna för denna marknad blir ca 1,25 MSEK det första året produkten lanseras, och växer till ca 25 MSEK fem år efter lansering. Detta är konservativt men det kan vara svårt att jobba sig in i en befintlig marknad.

Möjligheten att bolaget når marknaden för immunförsvarshämmande läkemedel får bedömas som god

Möjligheten att bolaget når marknaden för immunförsvars-hämmande läkemedel får bedömas som god. Det primära målet för NeuroVive är dock att nå marknaden med ett läkemedel mot nervcellsdöd i samband med traumatisk hjärnskada. Det är här bolaget ska bli först, och därmed störst.

Traumatisk hjärnskada

NeuroVives fokus ligger främst på att reducera nervcellsdöd i samband med traumatisk hjärnskada. I dagsläget finns det som nämnts inga konkurrerande läkemedel, men väl ett stort behov. I USA, EU och Japan drabbas årligen mer än 1 miljon människor av traumatiska hjärnskador. Läkemedel ämnade för nervcellsskydd vid traumatisk hjärnskada har, enligt NeuroVive av etablerade läkemedelsbolag, bedömts till omkring 1 miljard USD, ca 6 miljarder SEK, årligen. NeuroVives royaltyintäkter bedöms av bolaget kunna hamna i spannet 90-180 MUSD per år, ca 540-1080 MSEK. I den bedömningen utgår bolaget från att hela marknaden tillfaller NeuroVive. Det är ett möjligt scenario för den som är först ut, men knappast konservativt att räkna med. Men det är också så att det inte finns några som helst alternativ i dagsläget varför vi lutar åt att NeuroVive når en väldigt hög marknadspenetration.

Status epilepticus

På tur efter traumatisk hjärnskada står indikationen status epilepticus, långvariga epilepsianfall. NeuroVive kan egentligen sätta igång en studie när resurser finns. Men en framgångsrik fas II-studie inom hjärntrauma kommer till stor del även att validera användningen vid hjärnskador orsakade av långvariga epilepsianfall, då skadorna är liknande. Vi räknar med att en studie kan komma igång 2010. NeuroVive bedömer att marknaden för behandling av hjärnskador vid epilepsianfall är värd ca 540 - 1080 MSEK årligen, d v s lika mycket som marknaden för läkemedel för förhindrande av celledöd vid traumatisk hjärnskada.

Övriga indikationer

De marknader som ligger längst bort i tiden och är mest osäkra i dagsläget avser behandling av, stroke, hjärnskador i samband med hjärtstopp och ryggmärgsskada. Vid akut hjärnskada öppnar sig blodhjärnbarriären. Så är inte fallet vid t ex stroke eller hjärnskada orsakad av hjärtstopp. Därför krävs mer forskning för att nå i mål i detta avseende. NeuroVive bedriver i dag forskning i syfte att förändra Cyklosporinmolekylen eller koppla den till andra bärande substanser som gör att Cyklosporin kan ta sig igenom blodhjärnbarriären. Det skulle kunna möjliggöra nervcellsskydd vid indikationer som t ex nämnda stroke och hjärnskada orsakad av hjärtstopp.

NeuroVive utvärderar också möjligheterna att direkt administrera Cyklosporin till hjärnans vätskerum. Det kan t ex ske genom lumbalpunktion. För skadebegränsning vid långvariga epilepsianfall sker i dag utveckling i nära samarbete med den amerikanska armén, som också finansierat en del av arbetet. Den amerikanska arméns intresse torde ligga i att vissa typer av nervgasattacker leder till långvariga epileptiska anfall. Marknaden för läkemedel som reducerar nervcellsdöd vid stroke är enligt NeuroVives uppskattning ca tio gånger större än marknaden för traumatisk hjärnskada.

Marknadspotentialen för NeuroVive är svåruppskattad, men är med säkerhet betydande.

Sammantaget är marknadspotentialen för NeuroVive svåruppskattad, men med säkerhet betydande. Det finns många spår att välja och NeuroVive kommer med stor sannolikhet vara tvungna att välja bort ett antal områden på grund av resursbrist. Rimligt att tro är att NeuroVive väljer att plocka den lägst hängande frukten och licensierar ut de mer riskfyllda och kapitalkrävande projekten.

Andra aktörer inom neuroprotektion

Inom området neuroprotektion, som generellt handlar om behandlingar i syfte att förhindra celldöd i det centrala nervsystemet, är aktiviteten hög. De främsta aktörerna inom nervcellsskydd vid traumatisk hjärnskada, långvariga epileptiska anfall, stroke och ryggmärgsskada är bland andra:

Allon Therapeutics Inc.

Allon Therapeutics Inc. forskar kring läkemedel som påverkar förloppet av i neurologiska sjukdomar. Bolagets produkt AL-208 fokuserar på Alzheimers. Utvecklingen är i fas II. Allon Therapeutics är noterat på Toronto börsen. Börsvärdet är ca 80 MCAD, ca 450 MSEK.

D-Pharm

Israeliska D-Pharm har två produkter som är långt framskridna. DP-b99 är ett läkemedel mot akut stroke som just nu förbereds för fas III-studie efter två lyckade fas-II studier. Produkten DP-VPA verkar mot epilepsi/migrän och har precis genomgått en första fas II-studie. D-Pharm har totalt tagit in 73 MUSD i finansiering, ca 440 MSEK.

Oxygen Biotherapeutics Inc.

Oxygen Biotherapeutics Inc. är noterat i USA. Börsvärdet är ca 110 MUSD, ungefär 660 MSEK. Bolaget har specialiserat sig på innovativa produkter för effektivare behandling av t ex diabetes och stroke. Oxygens produkt Qxycyte är en emulsion som kan bära fem gånger mer syre än hemoglobin.

Amkorpharma

Amkorpharmas produkt Neu2000 påbörjar snart fas-II. Primärt fokus är stroke. Neu2000 har starka antioxidanta egenskaper vilket möjliggör neuroprotektion. Bolaget är privatägt.

NeuroProtect Inc.

NeuroProtect fokuserar på stroke med två olika läkemedel i pipeline. NPI-505 ska ges i samband med akut stroke. NPI-503 ska ges vid ischemisk skada. Ischemisk skada innebär att en vävnad får otillräckligt med blod. Bolaget är privatägt.

Det finns än fler konkurrenter/andra aktörer, bl a större bolag som Novo Nordisk och Pfizer är inne på området neuroprotektion.

De andra aktörerna är av olika anledningar mycket svåra att jämföra. Att utvärdera dessa bolags forskningsframgångar är till snudd på omöjligt. Den begränsade genomgången syftar främst till att peka på intresset runt neuroprotektion, och mindre som vägledning för att värdera NeuroVive.

För marknaden för nedsättning av immunförsvaret är Sandimmun från Novartis och liknande Cremoforinnehållande produkter, företrädesvis generika, den största konkurrenten. Sandimmun innehåller dock Cremofor, vilket gör produkten till ett mindre lämpligt alternativ än NeuroSTAT. Sandimmun är den enda konkurrerande produkten vars aktiva substans är Cyklosporin-A. Det finns även andra immunförsvårshämmande produkter, utan Cyklosporin-A som aktiv substans.

Kapitalbehov

Hittills har ca 8,5 MSEK investerats i NeuroVive, förutom tusentals forskningstimmar och kostnader för att bygga patentportföljen innan dessa överfördes till NeuroVive. Den totala budgeten för att få ut NeuroSTAT som ett läkemedel mot nervcellsdöd vid traumatisk hjärnskada uppskattas av bolaget till ca 56,5 MSEK. Den pågående nyemissionen är tänkt att inbringa 15 MSEK. En ytterligare nyemission planeras till fjärde kvartalet 2009. Den kapitaliseringen bedöms kunna göras till en högre nivå, vilket resulterar i mindre utspädning. Hur mycket kapital som krävs framöver är till stor del avhängigt NeuroVives framgång med NeuroSTAT som immunförsvårshämmare och dessutom hur, tror vi, utvecklingen inom hjärtrauma utvecklas. I bästa fall minskar NeuroVives kommande kapitalbehov.

Förskottsbetalningar, milestonebetalningar och royalty

När ett biotechbolag står i begrepp att licensiera ut en substans finns det många vägar att förhandla sig fram på. Kortfattat kan sägas att ju mer risk bolaget tar på sig, ju mer pengar kan det tjäna i slutändan. Sålunda kommer ett bolag, allt annat lika, som själv driver forskningen genom klinisk fas III att tjäna betydligt mer pengar än det bolag som licensierar ut redan efter fas I. En licenstagare gör i princip samma beräkning av potential som vi försöker göra i denna analys. Ett osäkerhetsmoment i analysen är just att försöka bedöma hur betalningsströmmarna ser ut. Om ett företag får 13 eller 15 procent i royalty kan faktiskt bero på hur duktiga de är på att förhandla. Samma sak gäller förskott och milestonebetalningar. Även dessa kan till stor del vara beroende av hur stor royalty som betalas ut.

Värdering

Det finns olika sätt att se på värdena i NeuroVive. Vi har valt att använda oss av en kassaflödesmodell. Ett problem som är såväl värderingsmässigt som affärsmässigt för NeuroVive är mängden potentiella projekt. Det finns, sannolikt, fler indikationer än vad bolaget klarar av att hantera resursmässigt. Vi har i vår modell valt att lägga in värden för Immunförsvårshämmare, hjärntrauma och status epilepticus. Detta är vad vi realistiskt tror att bolaget resursmässigt klarar av att hantera i närtid. De nya rönen inom hjärtrauma kan eventuellt leda till en annan prioritering.

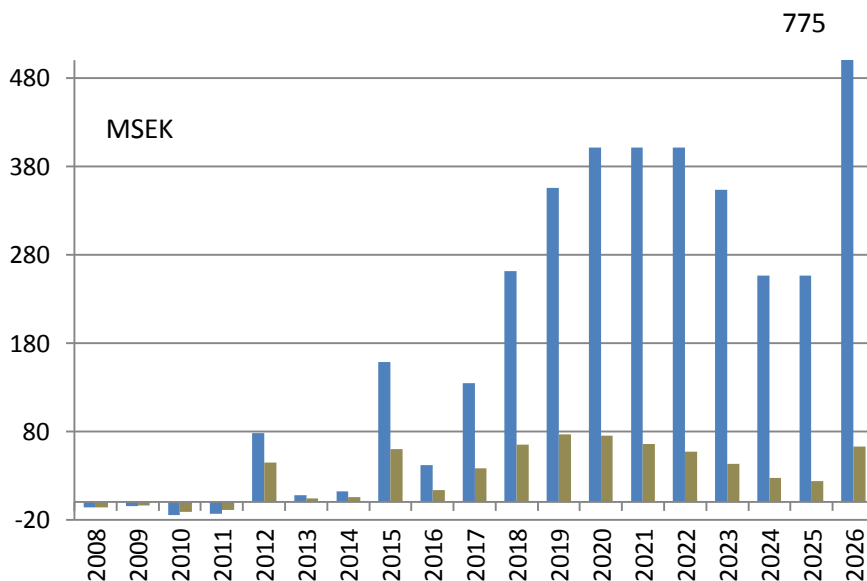
Patentet löper till 2016 i USA samt 2015 i resten av världen och efter det är det fritt fram för resten av läkemedelsvärlden att kasta sig över olika indikationer som kan behandlas med NeuroSTAT, utom där NeuroVive har erhållit orphanstatus. Vi anser att bolaget borde fundera på att licensiera ut ett eller två områden i tidig fas för att på detta sätt frigöra resurser istället för att sitta på bänkvärmar. Vidare skulle detta tillvägagångssätt minska behovet av ytterligare extern finansiering och kanske möjliggöra

tidigareläggning av projekt. Visserligen skulle bolaget få lägre royalty och förskotts betalning, men å andra sidan skulle någon annan bära risken och de skulle själva kunna koncentrera sig på de studier som de har resurser för innan patenten löper ut.

För att belysa risken i utvecklingsarbetet har vi valt att luta oss mot en statistisk modell som kommer från "The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America". Dessa hävdade 2003 att 15 procent av alla läkemedelsprojekt som gick in i fas I renderade i färdiga läkemedel och att andelen för fas II och fas III var 30 procent respektive 60 procent (naturligtvis grovt hugget, men ingen är behjälpt av att räkna med decimaler i dessa sammanhang).

Samtidigt som vi vill hålla en konservativ linje vill vi påpeka att det finns betydande möjligheter när det gäller NeuroVives fas I jämfört med de flesta andra preparat i fas I. Eftersom det handlar om två redan godkända substanser, som redan används kliniskt, som kombineras och det inte finns något som tyder på att de skulle vara giftiga tillsammans. För vidare kliniska tester finns det också klara tendenser på att Cyklosporin kommer att visa eftersökt effekt, vilket ytterligare sänker risken jämfört med helt oprövade substanser. Att det sedan är omöjligt att svara på exakt hur mycket det sänker risken i ett specifikt fall ligger i statistikens natur.

Det finns betydande möjligheter när det gäller NeuroVives fas I jämfört med de flesta andra preparat i fas I. Eftersom det handlar om två redan godkända substanser



Prognostiserade kassaflöden (blå staplar), samt diskonterade kassaflöden. Diskonteringsränta 15 %.

Förutsättningar för DCF

Vi har förutsatt att NeuroSTAT erhåller orphan designation-status för indikationerna hjärntrauma och epilepsirelaterade hjärnskador. Dessa indikationer har tidigare erhållit orphanstatus och det finns ingen anledning att tro att en ansökan inte skulle gå igenom.

Analysen bygger på att NeuroVive, i hjärntrauma och epilepsifallen, är först ut på marknaden, har det bästa läkemedlet och att inget bättre läkemedel dyker upp under tiden för orphan designation. Detta är i sig inte osannolikt. Vi tycker att det faktum att andra forskargrupper har hoppat in för att undersöka NeuroVives upptäckter i stor utsträckning validerar NeuroVives forskning.

Vi har använt oss av en diskonteringsränta på 15 procent och lägger därmed hela riskvärderingen i sannolikhet för framgång. Det underlättar för en läsare att göra sin egen bedömning av aktien.

Vi förutsätter att emissionen blir fulltecknad och att bolaget därmed kan hålla uppsatta mål.

NeuroVive bedömer marknaden till ca 1 miljard USD. Och säger sig ur denna marknad maximalt kunna erhålla licensintäkter om 90-180 miljoner USD vilket kan översättas till royalty på mellan 9-18 procent. Vi tror att NeuroVive har alla möjligheter att erhålla hög royalty, men tror å andra sidan inte att det blir hundraprocentig penetration av marknaden utan lutar åt att bolaget når max med 80 procent penetration efter fem år. Detta är i sig en hög siffra, men man ska ha i åtanke att det idag inte finns någon möjlighet att utföra liknande behandlingar.

I vårt räkneexempel har vi använt oss av en royalty på 13 procent. Tio procent av intäkterna måste NeuroVive i sin tur betala i royalty till bolaget som utvecklat bärarsubstansen.

Vi har bedömt att företaget i fallen hjärntrauma och epilepsiskador kan erhålla förskotts betalning om 100 MSEK och att milestonebetalningar efter genomförd, framgångsrik fas III hamnar på 200 MSEK, vilket förefaller konservativt.

Vidare är beräkningen gjord på antaganden för indikationerna hjärntrauma, status epilepticus och immunförsvarshämmare. Samtidigt finns betydande potential kvar i behandling av stroke och ryggmärgsskada. För stroke behövs en hel del arbete med ett förändrat läkemedel eller ny beredningsform.

Värderingsmatris, aktiekurs (SEK)

		Diskonteringsränta						
		5%	10%	12%	15%	17%	20%	30%
Sannolikhet för framgång	5%	17,60	7,35	5,56	3,80	3,00	2,14	0,78
	10%	35,20	14,71	11,13	7,60	5,99	4,28	1,56
	15%	52,79	22,06	16,69	11,39	8,99	6,42	2,34
	20%	70,39	29,42	22,26	15,19	11,98	8,56	3,12
	30%	105,59	44,13	33,39	22,79	17,98	12,84	4,68
	40%	140,78	58,84	44,52	30,39	23,97	17,12	6,24

I vårt basscenario anser vi alltså att aktien är värd mellan 11-15 kr. Med tanke på att teckningskursen är satt till 7,60 SEK rekommenderar vi våra läsare att teckna sig i emissionen. Det är tydligt att den senaste tidens svaga marknad har präglat prissättningen och även om inte kursen omedelbart drar sig mot våra riktkurser så ska man ha i åtanke att priset på emissionen

sattes innan någon inblandad hade en aning om Cyklosporinartikeln i New England Journal of Medicine. Hade den artikeln publicerats under handel med aktien hade den oavkortat gjort ett avtryck på kurskurvan. Om vi vänder på det kan man säga att bolaget är prissatt som om det hade ca 10 procent chans att lyckas och vi är övertygade om att det är mindre risk i NeuroVive än i snittbolaget som tar sitt första läkemedel till fas I.

Potentiella svaga länkar i kassaflödesmodellen är intäktsprognosen och diskonteringsräntan. Vi har tidigare sagt att vi tycker att chans till framgång kompenserar för extra risk. Vi är dock medvetna om att det går att argumentera för andra tillvägagångssätt och har inkluderat även andra diskonteringsräntor i matrisen ovan. Vi noterar att aktiekursen skulle klara en diskonteringsränta på 20 procent om vi satte chansen till framgång till mellan 15-20 procent.

Ett flertal komponenter utgör vår intäktsprognos. Bland annat totalmarknad, marknadspenetration, tid för marknadspenetration, förskott, milestones och royalty. Royalty är satt till 13 procent och det anser vi vara konservativt precis som milestones och förskottsbetalningarna. När det gäller totalmarknaden har vi utgått från bolagets uppgifter och vi har satt max marknadspenetration till 80 procent. Är detta mycket? Om NeuroVive lyckas kan mycket lidande besparas och stora pengar kommer att tjänas, men ingen kan idag säga hur snabbt marknaden tar sig an NeuroSTAT - men som enda produkt på marknaden lutar vi åt en snabb penetration. Marknaden efter utgången av orphan designation-tiden är också svår att bedöma. Dock ligger detta i residualvärdet och påverkar inte så mycket ur ett värderingsperspektiv. Det totala residualvärdet utgör ca 12 procent av den totala värderingen.

Om NeuroVive lyckas kan mycket lidande besparas och stora pengar kommer att tjänas, men ingen kan idag säga hur snabbt marknaden tar sig an NeuroSTAT - men som enda produkt på marknaden lutar vi åt en snabb penetration

Som gräddes på moset tillkommer möjligheten till framgång inom indikationerna hjärtinfarkt, stroke och ryggmärgsskada. För de två sistnämnda ligger dock en del hinder i vägen för kliniska tester, varför vi väljer att se dem som en dold potential. Med tanke på att bara strokemarknaden skulle vara värd ca fem gånger mer än den sammanräknade marknaden vi räknat på för indikationerna som ingår i vår modell så är denna potential betydande. Om man ska rangordna framtida triggers för aktiekursen så skulle troligtvis nyheten att indikation stroke är redo för kliniska tester toppa listan, i kombination om nyheter avseende hjärtrauma.

Potential & risker

Att sätta ett pris på NeuroVive på annat sätt än med diskonterade kassaflöden är svårt. Det finns inga bra noterade jämförelseobjekt i Sverige. Det kommer att dröja ett par år innan bolaget får betydande löpande intäkter varför klassisk p/e-talsvärdering inte låter sig göras. På AktieTorget finns det ett par med/biotechbolag med betydande potential, främst tänker vi på Eurocine och Senzime. Skillnaderna mot NeuroVive är dock betydande vilket gör en relativvärdering ointressant. Det som talar för att NeuroVive är en intressant högriskplacering med betydande potential är främst:

- NeuroVives första produkt innehåller kända substanser som redan används varför riskerna är mindre och time-to-market kortare.

- Bolagets första produkt, NeuroSTAT som immunförsvarshämmare, kan lanseras redan efter genomförd fas-I studie. Möjligtvis kan också indikationen hjärtinfarkt komma att adderas.
- Den betydande marknad som väntar den aktör som först kommer ut med ett effektivt läkemedel för att skydda nervceller i samband med traumatisk hjärnskada. Marknadspotentialen för att skydda nervceller vid stroke är ännu större.
- Möjligheten att delta i den amerikanska oberoende NIH-finansierade studien som kortar tiden till den amerikanska marknaden avsevärt. Samtidigt visar NIHs vilja att sponsra en FAS III-studie på att intresset är stort och att de tycker att upptäckten är viktig.
- Neuroprotektion är ett hett segment för läkemedelsindustrin varför NeuroVive mycket väl kan vara en uppköpskandidat. I vårt scenario betalas stora belopp pengar ut till NeuroVive och en licenstagare skulle i princip kunna köpa bolaget istället för att betala royalty.
- Det finns möjligheter att få patent förlängda på alla viktiga marknader och det finns också möjligheter att göra vissa omformuleringar och utveckla en andra generation av en substans. Det är för oss omöjligt att avgöra hur stora eller små möjligheterna för detta är men det är ändå en dold potential då varje extra år i livslängd för ett preparat är av stor betydelse.
- Rimligtvis ser vi ett hyggligt nyhetsflöde då det redan nästa år är dags för en första utlicensiering. Bolagets taktik att nu göra en mindre nyemission och ytterligare en om drygt ett år tyder på att de själva tror på en högre kurs om ett år.

Den amerikanska fas III-studie som sannolikt kommer att genomföras ger NeuroVive en avsevärd fördel. Faller den ut väl förkortas tiden till den amerikanska marknaden sannolikt rejält och NeuroVives förhandlingsposition gentemot potentiella licenstagare för egna fas III-studier förbättras avsevärt.

Det finns inga garantier för att bolaget når hela vägen, eller att produkterna håller måttet

Riskerna i NeuroVive får dock inte underskattas. Det finns inga garantier för att bolaget når hela vägen, eller att produkterna håller måttet. Neuroprotektion är ett högintressant område varför läkemedelsindustrin spenderar, och kommer att spendera, betydande pengar på forskning inom området. Risken finns att NeuroVive med sina begränsade resurser blir förbisprungna. På vilket sätt och hur kan vi dock inte identifiera.

Vi vill noga poängtera att även då vi anser att NeuroVive sitter i en bra sits och har förhållandevis bra möjligheter till framgång, så innebär 20 procents chans till framgång att risken för misslyckande är 80 procent. Att räkna med sannolikheter för framgång gör sig bäst i en bred portfölj med biotechbolag.

Förseningar är långt ifrån ovanligt i biotechvärlden och två års förskjutning i tiden skulle idag minska värdet med ca 25 procent, vi skulle alltså fortfarande rekommendera köp men inte lika starkt.

Slutsats

NeuroVive Pharmaceutical har möjlighet att skriva historia. Om bolaget lyckas med vad de företagit sig, blir de först med att göra något som många andra har försökt. Det lär ska ha testats runt 1000 preparat för nervcellskyddande egenskaper och nästan alla misslyckades redan under försök på djur. Att NeuroVive som upptäckte Cyklosporins skyddade egenskaper av en slump skulle lyckas låter som en saga. Samtidigt finns en rad faktorer som pekar på att det faktiskt skulle kunna hända. Det finns sparade liv och lidande i potten tillsammans med en hel del pengar. Vi har redogjort för våra tankar runt bolaget och kommit fram till att potentialen överväger risken i bolaget.

*smallcap.se anser att
NeuroVive är en
intressant
högriskplacering med
betydande potential*

Sammantaget är NeuroVive en intressant högriskplacering med betydande potential. Presumptiva aktieägare bör vara långsiktiga och beredda på att det inte blir en spikrak resa. Man bör som aktieägare vara utrustad med is i magen och en rejäl portion tålamod. Enligt vår värdering ligger ett rimligt aktiepris idag i spannet 11-15 SEK. I takt med framgång justeras dock intervallet upp väsentligt.

Ansvarsbegränsning

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

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

Smallcap.se/Smallcap.se AB

Disclaimer

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

Intressekonflikter

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

- annonsering via banners och utskick
- sponsorbevakning, sponsorbevakningen är en tjänst varvid kunden betalar för en oberoende aktieanalys som sprids via Smallcap.se

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

Smallcap.se lämnar inte investeringsråd

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

Källor

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

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