



Uppdragsanalys, 2017-II-30

ANALYSGUIDEN

NeuroVive

NP NeuroVive
PHARMACEUTICAL

Licensiering i sikte

Ytterligare pusselbitar har fallit på plats i NeuroVives projektpipeline. Det ger bra odds för att öka klinisk aktivitet under 2018. Kursen är pressad troligen i avvaktan på besked om långsiktig finansiering.

NeuroVive har under 2017 visat framsteg både vad gäller projekten för egen klinisk utveckling liksom i "utlicensieringsportföljen". Det gäller såväl NeuroSTAT® i traumatisk hjärnskada som projekten inom leversjukdomarna NASH och levercancer. Därtill har ett nytt projekt inom genetiska mitokondriella sjukdomar, KL1333, licensierats in. En fas I-studie pågår och bekräftar att portföljen avancerat tydligt i utvecklingskedjan.

Den senaste delårsrapporten för 3 kv. 2017 avvek inte särskilt mycket från våra förväntningar, finansiellt sett. Kassan uppgick till 35 miljoner kronor, vilket vi bedömer räcker en bit in i 2018. Några höjdpunkter under perioden var att KL1333 rekommenderats sär-läkemedelsstatus i Europa för genetiska mitokondriella sjukdomar. Ett slutligt besked väntas inom kort. Vidare har bolaget fört dialog med myndigheter om fortsatta kliniska studier inom traumatisk hjärnskada och inlett ett

samarbete om utveckling av biomarkörer för prövningarna. Det är viktiga steg framåt inför en kommande explorativ fas II-studie. Inom leversjukdomen NASH har bolaget med framgång utrett verkningsmekanism för det längst utvecklade programmet NV556. Det ger en ytterligare pusselbit inför utlicensieringsaktiviteter. NeuroVive har en förhoppning att få ett licensavtal på plats kring mitten av 2018. Det utgör en potentiellt mycket betydelsefull värdehöjande händelse under nästa år.

De framsteg som gjorts framför allt inom mitokondriella sjukdomar och för NeuroSTAT® gör att vi höjer riskjusterat motiverat värde till 7,2 kronor (6,8). Det indikerar en tydlig potential från dagens nivåer. Vi ser ett behov av kapitalförstärkning under nästa år. Bolaget har nyligen gjort mindre riktade emissioner till relativt stor rabatt, men behöver en mer långsiktig lösning. En licensaffär för NV556 kan minska behovet avsevärt, men än så länge är det osäkert om och när det sker. ■

NYCKELTAL

mnkr	2014	2015	2016	2017P
Nettoomsättning	7	3	0	0
Rörelseresultat	-45	-91	-72	-68
Vinst per aktie, kronor	neg.	neg.	neg.	neg.
Nettokassa	50	97	92	31

Källa: Jarl Securities (prognoser) och NeuroVive.

KORTA FAKTA

Vd: Erik Kinnman
Styrelseordförande: David Laskow-Pooley
Största ägare: Avanza Pension
Börsvärde, mnkr: 178
Lista: Nasdaq Stockholm
Aktuell börskurs, kr: 3,41

BÖRSTEMPERATUR



Ledning
NeuroVive har tagit tydliga steg i positiv riktning under det senaste året efter bakslagen med CicloMulsion®.



Ägare
Grundarna och tidiga investerare återfinns i ägartoppen via Maas Biolab. I övrigt är ägandet relativt spritt.



Finansiell ställning
NeuroVive närmar sig en förmodat mer kapitalkrävande fas. Kassan räcker till i början av 2018. En möjlig utlicensiering av NV556 kan ge ett tillskott under 2018.

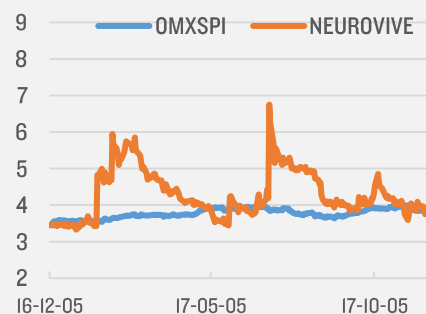


Potential
NeuroVive siktar på behandlingsområden där det medicinska behovet är betydande. Värderingen är beroende av löpande positiva nyheter om projektens utveckling.



Risk
Bolagets mest framskridna projekt är inom ett kliniskt mycket utmanande område. Övriga projekt är i tidig klinisk eller preklinisk fas vilket innebär ganska låg sannolikhet att nå godkännande. Sär-läkemedelsklassifiering sänker i viss mån tröskeln.

AKTIEKURS



Generella bolagskriterier

Ledning (I–10)

Ledningen bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betygssättningen är ledningens erfarenhet, branschvana, företagsledarkompetens, förtroende hos aktiemarknaden och tidigare genomförda prestationer.

Ägare (I–10)

Ägarna bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betyget är ägarnas tidigare agerande i det aktuella bolaget, deras finansiella styrka, deras representation i styrelsen och tidigare resultat av investeringar i liknande företag eller branscher. Långsiktighet och ansvarstagande gentemot mindre aktieägare är också väsentliga kriterier.

Finansiell ställning (I–10)

Den finansiella ställningen bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. I detta beslutskriterium tas hänsyn till bolagets lönsamhet, dess finansiella situation, framtida investeringsåtaganden och andra ekonomiska åtaganden, eventuella övervärden respektive undervärden i balansräkningen samt andra faktorer som påverkar bolagets finansiella ställning.

Potential (I–10)

Bolagets potential bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betyget är storleken på bolagets potential i form av ökad vinst i förhållande till hur bolagets aktiekurs värderas i dag. Avgörande är också på vilken marknad företaget verkar och dess framtidsutsikter på denna marknad och lönsamhet. Ett bolag kan få högt betyg även om tillväxtutsikterna är låga, förutsatt att aktiens värdering i dag är ännu lägre än utsikterna. På samma sätt kan en högt värderad aktie anses ha hög potential givet att dess tillväxtförutsättningar inte fullt ut redovisas i aktiekursen.

Risk (I–10)

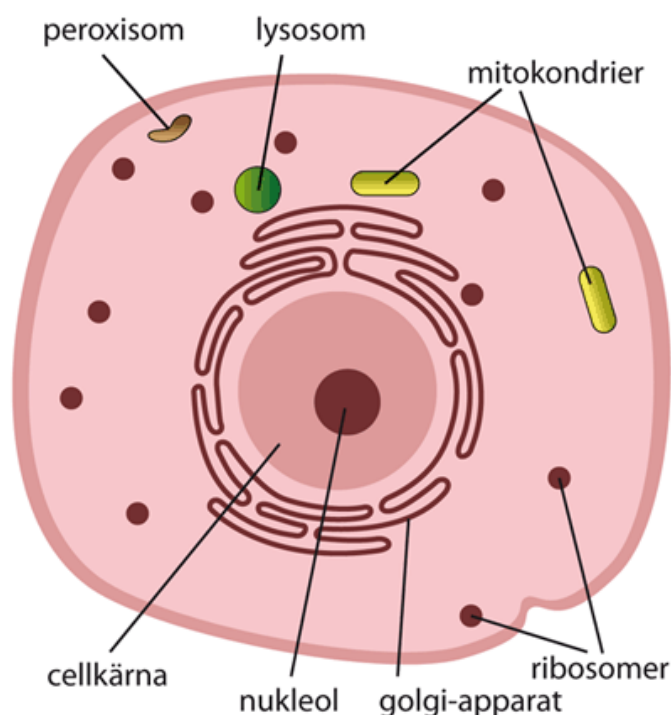
Risken bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Risken är en sammantagen bedömning av alla de risker som ett företag kan utsättas för och som kan komma att påverka aktiekursen. Betyget grundas på en sammantagen bedömning av företagets allmänna risknivå, aktiens värdering, bolagets konkurrenssituation och bedömning av framtida omvärldshändelser som kan komma att påverka bolaget.

Om bolaget

Historik och verksamhetsbeskrivning

NeuroVive Pharmaceutical AB (NeuroVive/bolaget) grundades år 2000 och har sitt huvudkontor i Lund med 13 anställda. Bolaget bedriver forskning och utveckling av läkemedel som skyddar cellens mitokondrier vid akuta eller kroniska sjukdomstillstånd.

Mitokondrien finns i celler och producerar cellens energi. Alla organ i kroppen är i varierande utsträckning beroende av mitokondriens funktion. Det innebär att mitokondriell medicin är applicerbart på en stor mängd sjukdomstillstånd.



Källa: www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/mitokondriellaskjukdomar-enover

Länge var CicloMulsion® NeuroVives flaggskepsprojekt. Efter bakslagen i CIRCUS- respektive CIPRICS-studierna under 2015 och 2016 har projektet emellertid avslutats. Under 2016 återgick NVP018-projektet till NeuroVive från tidigare samarbetspartnern Arbutus. NVP018 har bytt namn till NV556. Substansen har därefter visat positiva resultat i prekliniska modeller för leversjukdomen NASH.

Under 2016 tillträdde den nye Vdn Erik Kinnman. Affärsmodellen har formulerats om på så sätt att den egna utvecklingen ska inriktas på att ta fram så kallade "Orphan drugs", det vill säga specialiserade (och högt prissatta) behandlingar för sällsynta sjukdomar som medfödda mitokondriella störningar. Här är ambitionen att ta projekten hela vägen till marknad. Det gäller även NeuroSTAT® för traumatisk hjärnskada. Andra indikationer inom större terapiområden som leversjukdomar ska licensieras ut, i preklinisk fas.

Under 2017 har bolaget expanderat inom mitokondriella sjukdomar genom ett nytt projekt KL1333 som licensierats in från Yungjin Pharm.

Dessutom har bolaget beslutat att fortsätta utvecklingen av NeuroSTAT® efter att kliniska och prekliniska studier visat goda säkerhets-, respektive effektresultat. NV556 för NASH har nått ytterligare positiva resultat och utlicensieringsaktiviteter har startats. Därtill har levercancer seglat upp som en ny indikation efter intressanta prekliniska observationer.

Mitokondrien – cellens energikälla

Mitokondrier är en organell, alltså ett organ inne i cellen, och har i uppgift att omvandla syre och näring till energi. En cell kan innehålla upp mot tiotusentals mitokondrier beroende på vilken typ av cell det är. Vid akuta sjukdomstillstånd som traumatisk hjärnskada kan mitokondrien skadas och dess förmåga att producera energi avtar. Detta leder i sin tur till att cellen förlorar sin funktion eller dör och det ursprungliga sjukdomstillståndet får negativa spridningseffekter. Genom att skydda mitokondrien kan cellen förvaras och utbredningen av det ursprungliga sjukdomstillståndet begränsas.

Vid kroniska genetiska mitokondriella sjukdomar fungerar inte energibildningen i mitokondrierna och celler och organ skadas, vilket leder till förlust av funktion och kortare livslängd.

Utöver akuta sjukdomstillstånd har det i studier påvisats att nedsatt funktion av mitokondrien utgör en förutsättning för en mängd olika andra kroniska sjukdomstillstånd, så som diabetes. Dessutom är kroppens alla organ mer eller mindre beroende av mitokondriens funktion. Det innebär att mitokondriell medicin är applicerbart på en stor mängd sjukdomstillstånd.

NeuroVives forskningsportfölj

NeuroVives utvecklingsplattform utgörs av cyklosporin-A (CsA) samt molekyler med annan kemisk struktur som avser att skydda cellens mitokondrier (sånglifehriner). Under 2017 har NeuroVive förvärvat en licens för substansen KL1333. I bilden nedan redovisar vi bedömd tidplan för bolagets läkemedelskandidater NeuroSTAT®, NV556 (NASH/anti-fibros) samt projektet KL1333.

NEUROVIVE BEDÖMD TIDPLAN						
Händelse	Indikation	4kv 2017P	1 kv 2018P	2kv 2018P	3 kv 2018P	4 kv 2018P
NeuroSTAT Finansiering	Traumatisk hjärnskada					
NeuroSTAT Fas II	Traumatisk hjärnskada					
NV556 licensförhandlingar	NASH					
KL1333 Fas I (Sydkorea)	Mitokondriella sjukdomar					
KL1333 Fas I (EU/USA)	Mitokondriella sjukdomar					

Källa: NeuroVive, Jarl Securities bedömning

Bred portfölj inom mitokondriella sjukdomar

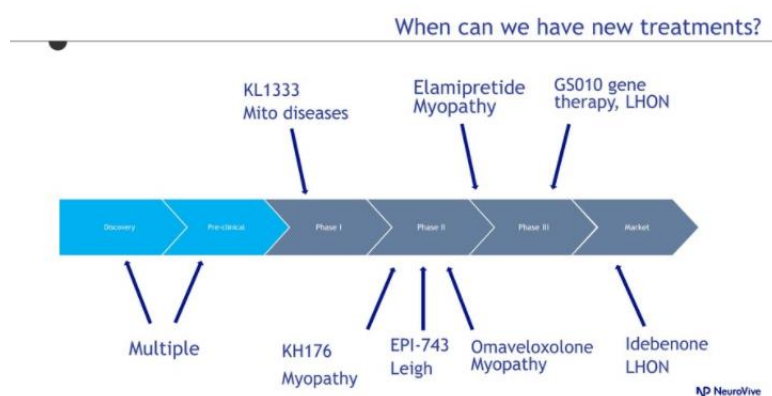
NeuroVive meddelade i maj 2017 att bolaget utökar portföljen inom genetiska mitokondriella sjukdomar med ett projekt som inlicensierats från koreanska Yungjin Pharm benämnt KL1333. Det omfattar rättigheter utanför Sydkorea och Japan. Projektet har genomgått preklinisk utvecklingsfas och är godkänt för kliniska studier i Sydkorea. NeuroVive

betalar två miljoner USD varav häften med ett års fördröjning. Därtill tillkommer utvecklingsrelaterade och regulatoriska milstolpar på upp till 55 miljoner USD. Vid en eventuell lansering ska NeuroVive dessutom betala royalties och försäljningsrelaterade ersättningar till inte offentliggjorda procentsatser och belopp.

NeuroVives satsning på området för genetiska mitokondriella sjukdomar kan översiktligt sägas bestå av tre huvudsakliga ben: NVP015 för behandling av akuta energikriser vid sjukdomsskov, NVP025 för att förebygga försvagning av muskelfibrer (så kallad mitokondriell myopati) och ovan nämnda KL 1333 som är tänkt som en underhållsbehandling. KL1333s verkningsmekanism är genom att öka tillgängligheten på NAD⁺ som är ett viktigt koenzym vid nedbrytning av näringsämnen. KL1333 uppges i prekliniska studier visats öka mitokondriens energiproduktion, minska ansamlingen av laktat, motverka bildandet av fria radikaler och förmedla långsiktiga positiva effekter på energimetabolismen genom bildandet av nya mitokondrier. Projekten är således kompletterande både vad avser verkningsmekanism och insatsskede i behandlingen. Yungjin Pharm genomför för närvarande en fas I-studie med KL1333 i friska frivilliga. Baserat på Yungjins studie avser NeuroVive starta en egen fas I-studie i Europa och/eller USA 2018. Nyligen har NeuroVive fått ett positivt utlåtande från EU:s kommitté för läkemedel, COMP, för ansökan om läkemedelsklassificering för KL1333 i Europa.

Genetiska mitokondriella sjukdomar karaktäriseras av dysfunktionella mitokondrier. Sjukdomsgruppen är heterogen, kan yttra sig på många skilda sätt och drabba en mängd olika organ och kan uppstå i alla åldrar. Sammantaget gör det att sjukdomarna är svåra att diagnostisera och behandla. De är sällsynta men svåra tillstånd som leder till stora komplikationer i form av exempelvis muskelsvaghet, påverkan på centrala nervsystemet och organsvikt. Prevalensen av mitokondriella sjukdomar i barn under 16 år är fem till femton fall per 100 000 invånare (Gorman, G., et al., "Mitochondrial diseases", *Nature Reviews Disease Primer*, vol 2 (2016)). Det vanligaste symptomet hos barn är Leighs syndrom som är en neurologisk åkomma som yttrar sig bland annat i svårighet att kontrollera muskelrörelser och skakningar.

Mitokondriella sjukdomar behandlas i dagsläget oftast (vid sidan av behandling av akuta symptom som epileptiska kramper och hjärtproblem) med kosttillskott och vitaminer men det saknas i stor utsträckning klinisk evidens. Den enda godkända medicinska behandlingen är Santheras Raxone med indikationen LHON (Leber Hereditary Optic Neuropathy) som vanligen drabbar unga vuxna och som yttrar sig i nedsatt syn. En långt utvecklad behandling är genterapi GS010, också mot LHON (fas III). Genterapi har möjlighet att vara botande men det är en utmaning att leverera gener till mitokondrier i tillräcklig skala och sannolikt kommer GS010 vid ett eventuellt godkännande att enbart vara indikerad för ögonbehandling.



Behandlingar under utveckling inom mitokondriella sjukdomar. Källa: NeuroVive

NeuroSTAT® - högoddsare med potential

NeuroVives läkemedelskandidat NeuroSTAT® avser att skydda mitokondrien genom att hämma enzymer av typen cyklofiliner. Den aktiva substansen i NeuroSTAT® är CsA som är ett peptid, alltså ett avkortat protein, och är en väl beprövad läkemedelssubstans.

NeuroSTAT® utvärderas för indikationen traumatisk hjärnskada, även kallat Traumatic Brain Injury (TBI). TBI tenderar att försvåras dagarna efter uppkomsten och sjukdomstillståndet innebär att nervceller skadas i samband med våld mot huvudet, ofta vid fall eller trafikolyckor. Substansen har sär läkemedelsstatus både i USA och Europa rörande måttlig och svår skallskada. Det medför en underlättad väg till en kommersialisering, både finansiellt och regulatoriskt. Dessutom innebär det marknadsexklusivitet under sju år i USA och tio år i EU.

Förberedelser pågår inför fortsatta studier med NeuroSTAT®

Under våren 2017 avslutades den experimentella fas II-studien CHIC i förtid. NeuroVive rapporterade att de primära målen avseende säkerhet och farmakokinetik uppnåddes. Bolaget har inte meddelat några observationer avseende effektparametrar. Studien var dock liten, mindre än 20 patienter och hade ingen kontrollgrupp vilket sannolikt gör det svårt att dra slutsatser om effekt. Det finns inte heller några allmänt vedertagna effektmått inom området.

NeuroSTAT® har även testats i experimentella modeller i samarbete med University of Pennsylvania och där påvisat intressanta resultat vad gäller minskning av hjärnskada. Omfattningen av hjärnskador minskade med 35 procent mätt med magnetkamera. Därtill påvisades positiva förändringar i hjärnans energimetabolitnivåer, förbättrad mitokondriell funktion och en minskad produktion av fria radikaler. Dessa prekliniska resultat har sannolikt vägt tungt i valet att gå vidare med utvecklingen. Tidigare har beskedet varit att fortsatt utveckling endast ska ske med partners men det verkar som den ståndpunkten har förändrats i ljuset av de genomförda studierna.

NeuroVive har diskuterat den preliminära fortsatta utvecklingsplanen för NeuroSTAT® med den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. Bolaget uppger att återkopplingen har varit positiv vad gäller effektmått och studiestorlek för en explorativ fas II-studie. Att genomföra denna typ av studie är utmanande och det kan vara svårt att rekrytera patienter vilket CHIC-studien bekräftar.

NeuroVive har tecknat ett samarbete med University of Florida för att utveckla biomarkörer för traumatisk hjärnskada. Om detta samarbete blir framgångsrikt kommer det underlätta den fortsatta kliniska utvecklingen.

Sammantaget är det en positiv signal att NeuroVive vill gå vidare med projektet trots begränsade resurser. NeuroSTAT® är samtidigt fortfarande svårbedömt då det inte finns särskilt mycket kliniska data. Det gör att en utlicensiering, vilket bolaget tidigare nämnt som målsättning, förefaller mindre trolig i detta skede. För detta behövs sannolikt mer studier och tecken på effekt i människa i enlighet med bolagets plan. Däremot är det troligt med någon form av forskningsstöd möjligen från institutioner.

Fortsatta framsteg för NASH-projekt

NV556 (tidigare NVP018) är en cyklofilinhämmare formulerad på sangamider. NeuroVive har rapporterat om positiva resultat i två olika experimentella modeller för leversjukdomen NASH. NASH är en kronisk åkomma som kan leda till skrumplever. NV556 är specifikt inriktad mot fibrosbildning i levern.

NASH är ett sent stadium av fettlever när leverinflammation, leverfibros eller heptacellulär degeneration har tillkommit. Den orsakas inte av alkoholmissbruk utan är associerad med övervikt och typ-2-diabetes. Ungefär 2 - 3 procent av befolkningen lider av NASH. Det saknas idag godkänd läkemedelsbehandling och behandling begränsas för närvarande till att anpassa riskfaktorer som övervikt.

De studiemodeller som har använts kallas STAM™ och MCD och är vedertagna inom området. I båda modellerna uppvisades signifikant lägre fibrosbildning vid behandling med NV556, jämfört med ingen behandling. I MCD-modellen jämfördes NV556 med obethicholsyra och visade bättre antifibrotisk effekt. Det är intressant eftersom just obethicholsyra är den aktiva substansen i långt utvecklade projekt inom NASH.

Efter de positiva observationerna har NeuroVive arbetat med att fortsätta bygga underlag för utlicensieringsdiskussioner genom att utreda verkningsmekanismen. Förhoppningen är att få ett licensavtal på plats vid mitten av 2018. Det kan i så fall generera tidiga intäkter som finansieringskälla för projekten för egen klinisk utveckling.

Stort medicinskt behov inom levercancer

Tillsammans med samarbetspartnern Isomerase pågår ett projekt där bolagets sanglifehrinbaserade substanser undersökts som behandling mot levercancer. I en preklinisk modell med mänskliga cellinjer uppges substansen uppvisa tillväxthämmande effekt på tumörer vid upp till 500 gånger lägre koncentration än det ledande läkemedlet sorafenib. Projektet, som går under benämningen NVP024 har också visat anticanceraktivitet och har tolererats väl i en experimentell modell. Ytterligare prekliniska

studier pågår och målet är att ha en läkemedelskandidat under 2018. Under 2017 har NeuroVive och Lunds universitet fått ett anslag om 2,5 miljoner SEK från Stiftelsen för Strategisk Forskning för fortsatt forskning kring levercancer.

Levercancer är en dödlig cancerform då den ofta upptäcks sent och är svårbehandlad. Den ledande riskfaktorn är levercirros till följd av kroniska hepatit B- eller hepatit C-infektioner. Levercancer är därför vanligare i exempelvis Asien än Europa och Nordamerika. I Europa rapporterades 63 500 nya fall under 2012. Alkoholmissbruk var tidigare den vanligaste orsaken till levercancer i Europa och USA, men NASH har nu tagit över som den vanligaste orsaken. Vanliga behandlingsformer är kirurgi eller transplantation vid tidig diagnos, lokal behandling med ablation, cellgifter eller strålbehandling. Även om marknaden för läkemedelsbehandlingar idag är relativt liten ur kommersiell synvinkel så finns det en god potential för en mer effektiv behandling än dagens läkemedelsbehandlingar givet ett stort kvarstående medicinskt behov.

Värderingsansats

En investering i läkemedelsutveckling är mycket riskfylld och karaktäriseras av dess binära natur, i den meningen att antingen erhåller läkemedelskandidaten ett godkännande, eller så gör den det inte. Vår föredragna metod är att värdera NeuroVive som summan av bedömda riskjusterade och diskonterade värden på projekten i portföljen. Vi utgår från scenarion där projekten når marknaden. Milstolpesbetalningarna och royaltyintäkter riskjusteras för att avspejla sannolikheten att utveckling samt försäljning faktiskt blir som i antaget scenario. Vi modellerar med sannolikheter med utgångspunkt från historiska data från USA som presenterad i artikeln "Clinical development success rates for investigational drugs" (M. Hay et al.). Vi har generellt använt en diskonteringsränta på 13,8 procent. Detta baserat på en riskfri ränta på 0,8 procent, ett betavärde på 1,3 och en riskpremie på 10,3 procent. Den senare bygger på PwC:s *Riskpremie-studien 2017* och utgörs av en marknadsriskpremie på 6,5 procent och ett storleksbaserat tillägg på 3,8 procent. Betavärdet är ett snitt för biotechbranschen enligt Damodaran Online.

Minskad risk i NeuroSTAT® efter att klinisk utveckling fortsätter

Marknaden för traumatisk hjärnskada är svår att uppskatta eftersom godkända läkemedelsbehandlingar saknas. Det förekommer dock viss användning "off label" av exempelvis koaguleringsfaktor för blödarsjuka även för traumatisk hjärnskada. I dagsläget bedöms marknaden till omkring två miljarder USD enligt Research and Markets. Den uppskattningen kommer dock sannolikt att skalas upp väsentligt om och när godkända behandlingar når marknaden. Vi har räknat med en toppförsäljning på 1 000 miljoner USD. NeuroSTAT® är särklassad och i Hays studie påvisas att bland särklassade kandidater erhåller en större andel godkännande än inom läkemedelsutveckling generellt. Dock kvarstår det faktum att cyklosporinets effekt på mitokondrien inte lyckats påvisas i en omfattande klinisk studie och med hänseende till det svåra behandlingsområdet riskjusteras även detta scenario med lägre sannolikheter än vad Hays studie föreslår. Vi räknar med en sannolikhet till lansering på cirka nio procent (tidigare fem procent).

NeuroVive indikerar att man vill ta NeuroSTAT till marknaden. Det skulle ge möjlighet till att tillgodogöra sig en större del av projektets värde. Vi har emellertid räknat med att bolaget ändå kommer att välja att försöka utlicensiera projektet efter en eventuell framgångsrik fas II-studie. Detta då vi bedömer att NeuroVive inte har tillräckliga muskler för att gå hela vägen, även om forskningsstöd kan mildra finansieringsbehovet.

Vi har inte hittat några användbara exempel på licensavtal inom området som underlag för vår värdering. Vi har dock räknat med ett möjligt avtal på 200 miljoner USD (netto 180 miljoner USD för NeuroVive). En förutsättning för ett större licensavtal är troligen som vi nämnt ovan att indikation på effekt i människa kan påvisas i en kontrollerad studie.

Vi beräknar ett motiverat värde för NeuroSTAT på 189 miljoner kronor. Det är en höjning jämfört med tidigare då vi fått mer kött på benen vad gäller genomförda studier och då det förberedande arbetet inför fas II har fortskridit i positiv riktning.

Licensavtal i sikte för NV556?

Leversjukdomen NASH är ett mycket stort terapiområde om än fortfarande ett potentiellt sådant eftersom det saknas godkända läkemedelsbehandlingar. Det finns dock ett dussintal kandidater i klinisk fas II-III. Den längst utvecklade är Ocaliva i fas III som liksom NV556 syftar till att begränsa fibrosbildningen. NeuroVive har ett annat projekt i ännu tidigare (explorativ) fas (NVP022) inriktat mot mitokondriella metabola signalvägar. Det är ett kompletterande spår till NV556 för att utveckla behandlingar för NASH i tidigare sjukdomsstadium innan fibrosbildning inträtt.

Enligt *Nature Reviews Drug Discovery* i november 2016 uppskattas marknaden för NASH kunna uppgå till 15 miljarder USD 2025. Det är ingen aggressiv bedömning i våra ögon. Vi räknar med en möjlig toppförsäljning på 1 000 miljoner USD. Nedan listar vi några licensaffärer på området:

LICENSAFFÄRER NASH							
Bolag	Partner	Substans	Indikation	Klinisk fas	Antal	Värde per program (mnUSD)	Upfrontbetalning (mnUSD)
Intercept	DS Pharma	OCA	PBC/NASH (Japan, Kina)	3	1	315	15
Arresto	Gilead	Simtuzumab	NASH-fibros	Prekl.	1	225	
Pharmaxis	BI	PXS4728A	NASH	1	1	250	31
Phenex	Gilead	px-104	NASH	2	1	470	
Conatus	Novartis	Emricasan	NASH	2	1	707	50
Tobira	Allergan	CVC/Evogloptin	NASH	3	2	847,5	
Nitto Denko	BMS	ND_Lo2-s0201	Fibrossjukdomar	1	1	100	100
Medel						364	49
Median						315	49

Källa: Bolagsinformation

Som framgår ovan så ligger medianvärdet av affärerna, av vilka majoriteten utförts i klinisk fas, ovan på 315 miljoner USD.

NV556 befinner sig i preklinisk fas. Planen är att inleda utlicensieringsdiskussioner redan nu. En större upfrontbetalning skulle ge väsentligt utökade muskler att bedriva klinisk utveckling inom de andra projekten i portföljen.

Vi har räknat med en affär som omfattar milstolpesersättningar på hälften av medianvärdet ovan, med hänsyn till att projektet befinner sig i preklinisk fas. Vi antar en förskottsbetalning på 15 procent av detta eller 23 miljoner USD. Det skulle motsvara ett genomsnittsvärde för upfrontbetalningar för licensaffärer i preklinisk under 2011 till 2015 (325 stycken) enligt rapporten Thomas D, et al "Emerging Therapeutic Company Investment and Deal Trends", *BIO Industry Analysis* (2016).

Patentskyddet för NV556 baseras på NeuroVives patenttillgångar inom sanglifehrinbaserade kompositioner och uppges sträcka sig till 2031.

Klinisk fas och trolig sårlekemedelsstatus höjer värdet för KL1333

NeuroVive har kommunicerat att tänkbara indikationer för KL 1333 är syndromen MELAS, KSS, CPEO, PEO, Pearson, MERRF och Alpers syndrom. För NVP015 nämns Leighs syndrom och MELAS. Det är svårt att hitta information om fördelningen mellan dessa olika sjukdomsyttningar. Framför allt för MELAS skiftar bedömningarna men enligt Orphanet kan prevalensen vara upp till 1 per 100 000. Bland de indikationer som NeuroVive inte adresserar finns LHON som tillhör de vanligaste formerna bland vuxna insjuknade.

En årsbehandling av Raxone (den hittills enda godkända behandlingen på marknaden) kostar ca 550 000 kronor i Sverige. Om vi schablonmässigt applicerar den prisnivån på hela området mitokondriella sjukdomar indikerar det en marknadspotential på 6,6 miljarder USD i EU och USA antaget en prevalens på 12,5 fall per 100 000 invånare. Det kan underskatta marknaden då läkemedelspriser i USA normalt är väsentligt högre än i omvärlden. Å andra sidan begränsar svårigheten att ställa diagnos på sjukdomsgruppen troligen åtkomligheten till marknaden. NeuroVive själva uppskattar en möjlig toppförsäljning på 1 000 miljoner USD för KL 1333. Vi gör en mer konservativ bedömning i detta läge bland annat givet

att inga prekliniska data har redovisats, vi ännu inte vet vilken indikation som kommer att undersökas och givet risken för framtida konkurrens från andra kandidater i senare klinisk utveckling. Raxone är sedan hösten 2015 godkänt i Europa och sålde för 19 miljoner CHF under 2016.

Vad gäller NVP015 har NeuroVive tidigare indikerat en möjlig toppförsäljning på 375 miljoner USD. Vi räknar med liknande toppförsäljning på 400 miljoner USD för KL1333 givet å ena sidan att det är en underhållsbehandling vilket möjliggör högt användande, å andra sidan att exempelvis MELAS förefaller vara mer sällsynt förekommande än Leighs syndrom.

För värderingen antar vi att NeuroVive driver båda till marknaden på egen hand enligt den strategi som ledningen uppger. Det ger möjlighet till större värdegenerering men det förutsätter också att bolaget lyckas finansiera den kliniska utvecklingen.

Vi räknar med en sannolikhet till lansering på 25 procent för KL1333 och åtta procent för NVP015. Detta baserar vi på historiska sannolikheter för framgång i klinisk utveckling inom sällsynta sjukdomar (Källa: "Clinical Development Success Rates 2006–2015", *BIO Industry Analysis*, 2016). Det är en höjning jämfört med tidigare då KL1333 gått in i fas I och sannolikt kommer att beviljas sär läkemedelsstatus inom kort. Bolagets mål är att ha en läkemedelskandidat för NVP015 i slutet av 2017.

Vi beräknar riskjusterade motiverade värden uppgående till 259 (132) miljoner kronor för KL1333 och 82 miljoner kronor för NVP015.

Övriga projekt

NVP024 (levercancer) är i upptäcktsfas och vi har satt en chans till lansering på tre procent. Detta givet en låg historisk chans till lansering inom behandlingsområdet.

Det enda godkända läkemedlet mot levercancer Nevaxar sålde för 830 miljoner EUR under 2016. Det är dock även indikerat mot njurcancer. Marknaden för läkemedelsbehandlingar mot levercancer är i dagsläget som sagt ganska liten bland annat då det finns en brist på effektiva behandlingar.

Vi gör en preliminär bedömning om en försäljningspotential om 300 miljoner USD och ett värde om 20 miljoner kronor,

NeuroVive har genomfört mindre riktade emissioner, till rabatt

NeuroVive har genomfört mindre riktade emissioner på knappt 10 miljoner kronor under perioden till relativt stor rabatt jämfört med aktuell kurs. Vi ställer oss tveksamma till denna typ dyr "bryggfinansiering" och efterfrågar en mer långsiktig lösning. En mer välvillig tolkning skulle vara att bolaget själva ser goda möjligheter att träffa en licensaffär inom kort och därmed erhålla en förskottsbetalning. Det skulle möjligen förklara varför styrelsen avvaktar med finansieringsfrågan. Det finns samtidigt en risk att en svag finansiell ställning försämrar förhandlingspositionen.

Bolaget har aviserat att en ytterligare en riktad emission (cirka 4,5 miljoner kronor) ska göras till Eusosa under slutet av 2017. Vi räknar med en nettokassa på cirka 30 miljoner kronor vid utgången av 2017. Vi bedömer att det räcker en bit in i 2018.

Sammanfattning av värdering

Med vår modell beräknar vi ett riskjusterat motiverat värde på NeuroVive på knappt 600 miljoner kronor. Vi har höjt värdet framför allt för KL1333 som har avancerat in i klinisk fas. Framsteg inför fortsatt klinisk utveckling av NeuroSTAT® påverkar också positivt. Detta motverkas i viss mån av en svagare dollar (slår negativt då vi antar att framtida milstolpes- och licensintäkter är dollarbaserade) och en viss höjning av riskpremien.

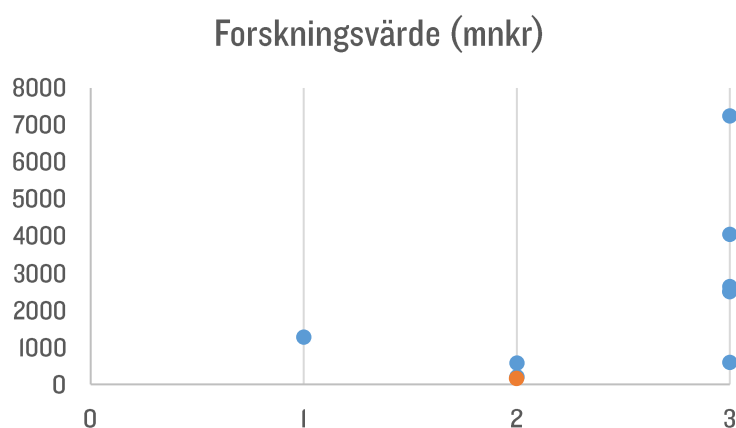
VÄRDERING AV SUMMAN AV DELARNA, NEUROVIVE					
Indikation	Fas	Toppförsäljning (mnUSD)	Riskjusterat NPV (mnkr)	Per aktie (kronor)	Antagande
Traumatisk hjärnskada, NeuroSTAT®	II	1 000	189	3,6	9 % chans till lansering
NASH, NV556	Preklinisk	1 000	137	2,6	8 % chans t lansering, 7,5 % royalty, 158 mnUSD milstolpar
Levercancer, HCC	Upptäcktsfas	300	20	0,4	3 % chans t lansering, 7,5 % royalty, 75 mnUSD milstolpar
KL1333	I	400	259	4,9	25 % chans t lansering (sällsynt sjukdom)
NVP015	Val av kandidat	375	82	1,6	8 % chans t lansering (sällsynt sjukdom)
Isomerase			13	0,2	10 procents ägande
Koncerngemensamt			-134	-2,6	40 mnkr/år t o m 2022
Nettokassa/-skuld			31	0,6	Per 2017-12-31 (P)
Totalt			596	11,4	52,3 miljoner aktier
Emission			159		Emissionskurs 3,2 kronor
Totalt efter utspädning			755	7,2	52,3 miljoner nya aktier

Källa: Jarl Securities. * Partnern Yungjin Pharm har startat fas I-studie i Sydkorea.

För att ta hänsyn till ett förväntat finansieringsbehov inom en relativt snar framtid har vi tagit höjd för en emission på 167 miljoner kronor. Detta för att täcka kostnader för klinisk och preklinisk utveckling och löpande drift under två år. Vi har här konservativt antagit en värdering på samma nivå som den senaste emissionen 2016, vilket motsvarar en emissionskurs på 3,2 kronor per aktie. Efter utspädning beräknar vi ett motiverat värde per aktie på drygt 7,2 kronor.

I praktiken är det möjligen önskvärt att en eventuell finansiering utförs stegvis och vår värderingsmodell är i det avseendet en förenkling. Om ett licensavtal för NVP556 kommer på plats kan också finansieringsbehovet minska betydligt. Om och när en sådan affär kan genomföras är dock osäkert.

Jämfört med andra noterade bioteknikbolag på Stockholmsbörsen sticker NeuroVive ut som ett av de lägst värderade sett till forskningsvärdet (se nedan). En värdering i linje med andra fas II-bolag skulle motsvara ett börsvärde på cirka 400 miljoner kronor eller 7,6 kronor per aktie. Urvalet är begränsat. En större slagsida åt projekt som ligger i tidig utvecklingsfas och historiken med de fallerade CicloMulsion®-projekten kan bidra till marknadens försiktiga syn på aktien relativt andra bolag. Den låga värderingen ger dock potential under det närmaste året om en eller flera av ovan nämnda pusselbitar faller på plats.



Forskningsvärde (börsvärde minus nettokassa) och klinisk fas för bioteknikföretag noterade på Stockholmsbörsen. NeuroVive är gulmarkerat. I jämförelsegruppen ingår Alligator, Karolinska Development, Immunicum, Wilson Therapeutics, Saniona, Oncopeptides, Camurus och Hansa Medical. Källa: Thomson Reuters.

Ägare och ledande befattningshavare

Spritt ägande med tidiga investerare högt i ägarlistan

Ingen enskild ägare kontrollerar över tio procent av kapitalet. Maas Biolab Llc är bolagets näst största ägare och ägs i sin tur av bland annat styrelsemedlemmen Marcus Keep, bolagets CSO Eskil Elmér samt den tidigare styrelsemedlemmen Greg Batcheller.

Sedan vår senaste uppdatering (uppgifter per 2017-03-31) har Baulos andel minskat från 8,8 procent till 6,8 procent.

TIO STÖRSTA ÄGARE, 2017-09-30

	% kapital
Avanza Pension	11,0
Maas Biolab LLC	8,8
Baulos International SA	6,8
Danske Bank International	4,1
Nordnet Pensionsförsäkring	2,6
Handelsbanken Liv Försäkring AB	2,5
Livförsäkringsbolaget Skandia	1,0
Redmayne	1,0
Eskil Elmér	0,9
Greg Batcheller	0,8

Källa: NeuroVive

Ledande befattningshavare

Verkställande direktör

Erik Kinnman tillträdde 2016 och har en bakgrund som läkare inom neurologi och docent vid Karolinska Institutet. Han har mångårig erfarenhet från ledande positioner på AstraZeneca och SOBI. Kinnman äger 47 000 aktier.

Ordförande

Nyligen ersatte David Laskow-Pooley veteranen Greg Batcheller som styrelseordförande. Laskow-Pooley har suttit i styrelsen sedan 2016. Han har omfattande erfarenhet av styrelsearbete och har arbetat för GlaxoSmithKline, Abbot och Amersham.

Disclaimer

Birger Jarl Securities AB, www.jarlsecurities.se, nedan benämnt Jarl Securities, publicerar information om bolag och däribland analyser. Informationen har sammanställts utifrån källor som Jarl Securities bedömer som tillförlitliga. Jarl Securities kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något som helst finansiellt instrument, option eller liknande. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren.

Innehållet får inte kopieras, reproduceras eller distribueras till annan person utan skriftligt godkännande av Jarl Securities. Jarl Securities ska inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys. Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

Analysen riktar sig inte till U.S. Persons (så som detta begrepp definieras i Regulation S i United States Securities Act och tolkas i United States Investment Companies Act 1940) och får inte heller spridas till sådana personer. Analysen riktar sig inte heller till sådana fysiska och juridiska personer där distributionen av analysen till sådana personer skulle innebära eller medföra risk för överträdelse av svensk eller utländsk lag eller författning.

Jarl Securities har inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Jarl Securities har rutiner för hantering av intressekonflikter, vilket säkerställer objektivitet och oberoende.