



ANALYSGUIDEN - UPPDRAGSANALYS
2 juli 2019

NEUROVIVE

STÄRKT KASSA GER ENERGI

Innehåll

Stärkt kassa ger energi.....	2
Temperatur.....	3
Ledning och styrelse.....	3
Ägare.....	3
Finansiell ställning.....	3
Potential.....	3
Risk.....	3
Stärkt kassa ger energi.....	4
Studie inledd med KL1333.....	4
NV354 kan ta viktiga steg mot klinisk utveckling.....	5
NeuroSTAT® närmare nya kliniska studier.....	5
Godkänd IND-ansökan kan öppna för forskningsstöd.....	5
Emissioner har stärkt kassan.....	6
Värderingsansats.....	7
God potential även med konservativa antaganden.....	7
Disclaimer.....	9

Stärkt kassa ger energi

NeuroVive har haft en konstruktiv vår. Bland annat har kassan stärkts med 108 MSEK via emissioner och en fas I-studie inom mitokondriella sjukdomar har startat. Kursen är dämpad men det saknas inte potentiella triggers för en tydlig återhämtning.



Stärkt av genomförda emissioner i början av 2019 har NeuroVive under våren inlett fas I a/b-studien för KL1333, en oral behandling medfödda mitokondriella sjukdomar. Det främsta syftet är att bekräfta säkerhet och läkemedlets

omsättning i kroppen vid upprepad dosering i friska frivilliga, men även explorativa effektmått kommer att studeras i en mindre grupp av patienter. Målet är att kunna presentera första data för studien under slutet av året. Parallellt med fas I-studien pågår fortsatt preklinisk utveckling av NV354, med målsättningen att göra projektet redo att inleda kliniska studier under nästa år. Det kan stärka den kliniska portföljen inom detta lovande område under det närmaste året.

NeuroVive har också under perioden fått en så kallad IND-ansökan godkänd av FDA avseende NeuroSTAT för behandling av traumatisk hjärnskada. Förutom att det ger möjlighet att bedriva kliniska studier i USA ger det förutsättningar för att söka forskningsstöd för projektet. NeuroVive för sedan tidigare diskussioner med forskningsnätverket TRACK-TBI som har finansiering från bland annat amerikanska försvaret och som aktivt letar efter och stödjer kliniska projekt inom området. Om NeuroSTAT kan beviljas forskningsbidrag bör det tydligt stärka projektets utsikter.

Vi bedömer att NeuroVive i allt väsentligt följer tidigare kommunicerade planer. Ett undantag är att inget partneravtal för NV556 (för behandling av leverfibros med NASH som förstahandsindikation) ännu har kunnat träffats. Diskussioner med flera möjliga partners pågår dock alljämt. Trots en generellt positiv utveckling i bolagets projekt och en stärkt kassa handlas aktien under emissionskurs i senaste emissionen och på historiskt låga nivåer. Det tyder på alltför låga förväntningar, enligt vår bedömning. Till följd av ett höjt avkastningskrav och något mer försiktiga antaganden för NeuroSTAT innan forskningsstöd kommit på plats justerar vi riktkursen i basscenariot till 4,2 kronor per aktie från tidigare 4,8.

Utfall och prognoser, basscenario

MSEK	2017	2018	2019P	2020P
Nettoomsättning	0,0	0,01	0,0	0,0
Rörelseresultat	-71	-73	-77	-89
Vinst per aktie, kronor	neg.	neg.	neg.	neg.
Nettokassa	29	26	48	-44

Källa: NeuroVive (utfall) och Carlsquare (prognoser).

Datum: 2 juli 2019
Analytiker: Niklas Elmhammer, Carlsquare (tidigare Jarl Securities)

Företagsnamn: NeuroVive Pharmaceutical AB
Lista: Nasdaq Stockholm Small Cap
Vd: Erik Kinnman
Styrelseordförande: David Laskow-Pooley
Marknadsvärde: 223 MSEK
Senast: 1,2 kronor

Kort om NeuroVive Pharmaceutical: NeuroVive Pharmaceutical AB är ett ledande företag inom mitokondriell medicin, med ett projekt i klinisk fas I (KL1333) för genetisk mitokondriell sjukdom och ett projekt som förbereds för klinisk fas II-effektstudie för behandling av måttlig till allvarig traumatisk hjärnskada (NeuroSTAT®). Forskningsportföljen omfattar också projekt för genetiska mitokondriella sjukdomar, NASH och cancer. Bolaget utvecklar läkemedel för sällsynta sjukdomar, genom den kliniska utvecklingsfasen ut på marknaden med eller utan partner. För projekt som riktar sig mot vanliga sjukdomar är målet utlicensiering i preklinisk fas.

Möjligheter och styrkor: NeuroVive har en stor forskningskompetens och en bred portfölj inom mitokondriell medicin, ett område med många potentiella tillämpningar.

Projektet för egen klinisk utveckling är inriktade mot sällsynta sjukdomar vilket kan medföra lägre krav på omfattningen av kliniska studier.

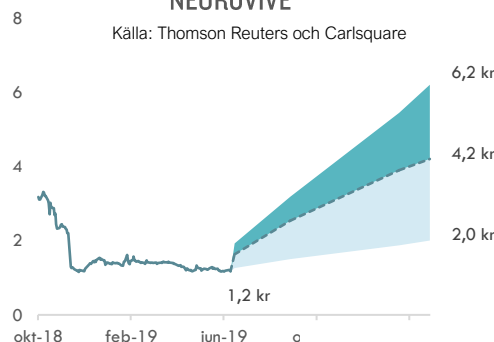
Risker och svagheter: Ingen av bolagets läkemedelskandidater har ännu påvisat effekt i större kliniska studier.

Marknaden för läkemedelsbehandlingar av exempelvis medfödd mitokondriell sjukdom är i sin linda och därmed svårbedömd.

Värdering: Bear Bas Bull
2,0 SEK 4,2 SEK 6,2 SEK

NEUROVIVE

Källa: Thomson Reuters och Carlsquare



Temperatur

Ledning och styrelse



De senaste årens omriktning mot sårlekemedels-indikationer är en trovärdig strategi för ett litet utvecklingsbolag som NeuroVive. NeuroVive har ett brett internationellt nätverk med forskare och institutioner inom bolagets specialistområden. En förväntad ökad klinisk aktivitet blir ett viktigt test för ledningen under kommande år.

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



Rothsay Limited (4,6 procent) är en större ägare som funnits med under längre tid. Nyenburgh Investment Partners är en ny ägare (drygt 4 procent) som deltog i den riktade emissionen i mars 2019. I övrigt är ägandet spritt.

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 samt tidigare resultat av investeringar i liknande företag eller branscher. Långsiktighet och ansvarstagande gentemot mindre aktieägare är också väsentliga kriterier.

Finansiell ställning



Utvecklingen av projekten är kostnadskrävande. NeuroVive hade en kassa på 113 MSEK vid utgången av kv1 2019 vilket vi bedömer finansierar verksamheten till och med första halvåret 2020.

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



NeuroVive siktar på behandlingsområden där det medicinska behovet är betydande. Värderingen är beroende av löpande positiva nyheter om projektens utveckling. Bolagets forskning har visat god förmåga att generera nya intressanta projekt.

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 tillväxutsiktarna är låga, förutsatt att aktiens värdering i dag är ännu lägre än utsiktarna. På samma sätt kan en högt värderad aktie anses ha hög potential givet att dess tillväxtförutsättningar inte fullt ut redovisas i aktiekursen.

Risk



Bolagets mest framskridna projekt är inom ett kliniskt mycket utmanande område. Övriga projekt är i tidig klinisk eller preklinisk fas vilket normalt innebär ganska låg sannolikhet att nå godkännande. Sårlekemedelsklassificering sänker i viss mån tröskeln. Volatiliteten i aktien är hög.

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.



Stärkt kassa ger energi

Studie inledd med KL1333

I mars 2019 doserades den första studiedeltagaren med KL1333 i NeuroVives egen fas I-studie. Studien består av tre delar där den första delen handlar om att studera effekt av födointag på farmakokinetik, där friska frivilliga studeras. Även i den andra delen studeras friska frivilliga med avseende på säkerhet och tolerabilitet vid upprepade doser. Upp till fem dosgrupper ska ingå. Syftet är att bestämma dos för vidare kliniska studier. I den avslutande tredje delen ingår patienter med primär mitokondriell sjukdom som ges upprepade doser.

Studien utförs på två kliniker i Storbritannien. NeuroVive hoppas kunna presentera första data från studien mot slutet av innevarande år. Fokus ligger på säkerhet, tolererbarhet och omsättning i kroppen utan och med födointag. Det senare är viktigt eftersom fasta inte är lämpligt för patienter med mitokondriella sjukdomar.

Vad gäller effektmått ska klinisk effekt i patientarmen bedömas före och efter behandling utifrån vedertagna (subjektiva) skalor för klassificering av sjukdomssvårighet och livskvalitet, liksom ett test för hur många gånger patienten kan resa sig från sittande ställning under 30 sekunder. Det är förmodligen alltför kort behandlingstid (tio dagars behandling) för att förvänta sig någon tydlig klinisk effekt.

Studier av tecken på biologisk effekt med hjälp av biomarkörer blir i det perspektivet en viktig värdemätare. Ett exempel är kvoten mellan koenzymet NAD⁺ och dess reducerade form NADH. Detta är ett tecken på hur väl den så kallade mitokondriella andningskedjan fungerar och nivån av NAD⁺ är nedsatt vid mitokondriella sjukdomar. Verkningsmekanismen hos KL1333 är bland annat att modulera intracellulära nivåer av NAD⁺ genom att binda till enzymer som därefter aktiveras att oxidera NADH till NAD⁺. Även diagnostiska markörer för muskelsjukdomar kommer att mätas.

NeuroVives utgångspunkt är att KL1333 ska användas för behandling av medfödd mitokondriell sjukdom för att skydda perifera organ. Målpopulation är

- Dels patienter med en mutation i mitokondriellt DNA som kallas "m.3243A>G". Enligt Gorman, G., et al, "Mitochondrial diseases" *Nature*

Reviews Disease Primers, 2016, uppskattas prevalensen av mutationen totalt till 3,5 fall på 100 000. Nästan 80 procent av alla fall av MELAS (mitokondriell hjärn- och muskelsjukdom med stegrad mjölktsyrehalt i blodet och strokekänsliga attacker) bedöms ha denna mutation och

- dels patienter som saknar stora delar mitokondriellt DNA (1,5 fall på 100 000 enligt samma källa som ovan). Detta uttrycker sig i olika syndrom, främst Pearson, PEO eller Kearns.

NeuroVives projektportfölj

	Utveckling av sÄrläkemedel till marknad med/utan partner					Utlicensierat	Utveckling av läkemedel för vanliga sjukdomar	
	Hjärnskada	Medfödda mitokondriella sjukdomar				NASH		Levercancer
	Mätlig till svår	MELAS	Leighs	Myopati	LHON	Fibros	Metabolism	HCC
Marknad								
Fas III								
Fas II								
Fas I								
Preklinik								
Kandidatval								
Upptäckt								
	NeuroSTAT®	KL1333	NV354	NVP025	NVP015	NV556	NV422	NVP024
SÄrläkemedelsklassificering	USA & Europa	USA & Europa						
Verkningsmekanism	Cyclophilin D inhibition	NAD ⁺ modulation	Succinate prodrug	Cyclophilin D inhibition	Succinate prodrug	Cyclophilin inhibition	Respiratory chain uncoupling	Undisclosed
Partner	Sihuan-CH, SanoR-KR	Yungjin-KR/JP			BridgeBio/ Fortify			

Källa: NeuroVive

NV354 kan ta viktiga steg mot klinisk utveckling

Vid sidan av KL1333 bedrivs projektet NVP015 inom mitokondriella sjukdomar riktad mot komplex-I-dysfunktion. Projektet har fått viktig validering genom ett licensavtal som träffades under 2018 med Fortify Therapeutics avseende en behandling av ögonsjukdomen LHON, liksom ett forskningssamarbete med Children's Hospital of Philadelphia (CHOP). Under början av 2019 träffades ett avtal med Oroboros angående två substanser för forsknings syfte som kan generera intäkter om upp till 50 000 EUR per år.

Målsättningen är att göra NeuroVives interna läkemedelskandidat NV354 redo för att inleda kliniska studier under nästa år. Fokus ligger närmast på att slutföra prekliniska dos respons-studier och inleda och genomföra regulatoriska säkerhetsstudier. Möjligheten att inom det närmaste året bredda NeuroVives kliniska program inom mitokondriella sjukdomar till två projekt ser vi som potentiellt värdehöjande.

NeuroSTAT® närmare nya kliniska studier

Godkänd IND-ansökan kan öppna för forskningsstöd

NeuroVive har meddelat att bolaget har fått sin IND-ansökan (Investigational New Drug) godkänd av FDA. Det möjliggör för att bedriva kliniska studier i USA. Detta

är en betydelsefull milstolpe som underlättar vägen framåt. Som vi tidigare beskrivit har NeuroVive diskussioner med ett institutionellt nätverk kallat TRACK-TBI som bland annat har uppdraget att stödja lovande kliniska projekt inom traumatiska hjärnskador. I december 2018 meddelades att nätverket har erhållit stöd på 25 MUSD från bland andra den amerikanska armén för att finansiera fas II-studier i syfte att testa och karakterisera läkemedel för behandling av traumatisk hjärnskada. En godkänd IND-ansökan ökar rimligen sannolikheten för att forskningsstöd ska beviljas för NeuroSTAT. Ett sådant besked skulle potentiellt kunna ligga nära i tid.

Såväl NeuroSTAT som den aktiva substansen Cyklosporin A har visat lovande prekliniska effektresultat i djurmodeller för traumatisk hjärnskada. Flera externa kliniska studier med Cyklosporin A har genomförts men ingen hjärnskyddande effekt i människa har ännu kunnat påvisas. Det visar på utmaningarna inom området. Nyligen rapporterade NeuroVive en tidig effektsignal från sin egen genomförda studie i Köpenhamn. Signalen bygger på tidsmässiga samband mellan förändringar i biomarkörnivåer och administration av NeuroSTAT. NeuroVive har i diskussioner med amerikanska och europeiska läkemedelsmyndigheter fått stöd för att använda biomarkörer och bilddiagnostik som mått på effekt i kommande klinisk utveckling. Allt annat lika borde det stärka förutsättningarna att nå framgång i den vidare kliniska utvecklingen.

Emissioner har stärkt kassan

Under första kvartalet föll kostnaderna jämfört med det föregående kvartalet och låg i linje med motsvarande period föregående år. Rörelseresultatet uppgick till -13,8 MSEK (-13). Kassan förstärktes med drygt 87 MSEK till 113 MSEK jämfört med den 31 december 2018, främst på grund av de emissioner som genomfördes under det första kvartalet som inbringade cirka 108 MSEK.

Kostnaderna var lägre än vi hade räknat med. Vi räknar dock med tydligt stigande kostnader framöver i takt med att fas I-studien med KL1333 fortskrider och den prekliniska aktiviteten för NV354 tilltar. Vi räknar också med att en milstolpesbetalning till partnern Yungjin Pharm på cirka 1 MUSD kommer att utfalla nästa år då den pågående kliniska fas I a/b studien beräknas vara klar. En osäkerhetsfaktor vad gäller kostnadsutvecklingen är om och när nästa kliniska studie för NeuroSTAT kommer att inledas. Det är i sin tur troligen beroende av om NeuroVive kan erhålla icke utspädd finansiering. Tills vidare har vi inte inkluderat kliniska kostnader för NeuroSTAT i våra prognoser.

Med våra prognoser bedömer vi att befintlig kassa täcker behovet till och med första halvåret 2020 (med ovan nämnda brasklapp för NeuroSTAT-projektet). En möjlig intäktskälla är förskotts betalning från utlicensiering av projekt. Närmast till hands ligger troligen NV556, avseende behandling av leverfibros, med NASH som förstahandsindikation. Bolaget hade tidigare som målsättning att träffa ett partnersamarbete under första halvåret 2019, men uppgav i den senaste delårsrapporten att det inte var troligt att den tidplanen skulle hålla. Diskussioner med flera tänkbara partners pågår dock alltjämt.

Värderingsansats

God potential även med konservativa antaganden

Vi har gjort en översyn av värderingsmodellen och gör överlag mer konservativa antaganden. Generellt har vi höjt diskonteringsräntan till 14,5 procent (tidigare 13,9) till följd av ett ändrat avtagande om dels marknadens riskpremie, dels en högre storleksbaserad riskpremie. För projekten avsedda för egen utveckling (NeuroSTAT®, KL1333 och NV354) har vi som tidigare antagit att NeuroVive går till marknad på egen hand och därför använt en förhöjd diskonteringsränta på 16 procent för att ta höjd för behovet av att finansiera framtida klinisk utveckling.

Vi har även räknat med högre kostnader (fler studier) för den vidare kliniska utvecklingen av KL1333 vilket sänker nuvärdet av projektet. För NeuroSTAT har vi sänkt sannolikhet till lansering från 14 procent till 11 procent för att ta höjd för att framtida utveckling troligen kommer att vara beroende av att forskningsstöd beviljas. Även om det kan synas kontraintuitivt mot bakgrund mot av framsteg med IND-ansökan väljer vi att använda mer konservativa antaganden innan tillräcklig finansiering finns på plats.

Nedan redovisas vår värdering av summan av delarna i NeuroVive. Vi beräknar ett aktieägarvärde på 783 MSEK (tidigare 879) motsvarande 4,2 kronor per aktie (tidigare 4,8).

Värdering av summan av delarna, NeuroVive

	Fas	Toppförsäljning (MUSD)	Riskjusterat NPV (MSEK)	Per aktie (kronor)	Antagande
NeuroSTAT®, Traumatisk hjärnskada	II	440	121	0,7	
NV556, NASH	Preklinisk	1300	130	0,7	8 % chans t lansering, 7,5 % royalty, 158 MUSD milstolpar
NVP024, HCC	Upptäcktsfas	700	43	0,2	2 % chans t lansering, 7,5 % royalty, 250 MUSD milstolpar
KL1333, MELAS mfl	I	400	288	1,5	
NV354, MELAS, Leigh	Preklinisk	800	174	0,9	
NVP015, LHON	Upptäcktsfas	200	17	0,1	11 % chans t lansering, 2,5 % royalty, 30 MUSD milstolpar
Isomerase			13	0,1	10 procent's ägande
Koncerngemensamt			-94	-0,5	26 MSEK/år
Nettokassa			91	0,5	Per 2019-06-30 (P)
Totalt			783	4,2	186 miljoner aktier

Källa: Carlsquare

- I ett positivt scenario (BULL), på sex till nio månaders sikt, räknar vi med att NeuroVive träffar ett utlicensieringsavtal för NV556. Detta sker till ett högre värde än vi antagit i basscenariot, motsvarande median av tidigare genomförda affärer på området (315 MUSD) och med en förskottsbetalning på 16 MUSD. Det ger i sin tur möjlighet att finansiera en större del av utvecklingen av KL1333 och vi sänker därför diskonteringsräntan för projektet. Vi antar att NeuroSTAT erhåller

forskningsstöd vilket öppnar för vidare klinisk utveckling. Vi räknar också med regulatoriska säkerhetsstudier för NV354 inleds. Det motiverade värdet beräknar vi i det läget till knappt 1 150 MSEK eller 6,2 kronor per aktie.

- I ett pessimistiskt scenario (BEAR) avslutas NeuroSTAT och NV354 efter uteblivet forskningsstöd respektive prekliniska motgångar. Vi räknar med ett finansieringsbehov med motsvarande villkor som i den senaste företrädesemissionen för vidare klinisk utveckling av KL1333. Vi beräknar ett motiverat värde på drygt 440 MSEK eller cirka två kronor per aktie efter utspädning.

Vår värderingsansats står i kontrast till den låga värderingen av NeuroVive på börsen i dagsläget. Aktiekursen ligger nära den lägsta nivån någonsin och bolaget värderas strax över eget kapital (redovisat per den 31 mars). Möjligheter till starkt klinisk och preklinisk evidens för projekten relaterade till sällsynta mitokondriella sjukdomar framöver ser vi som basen en högre värdering framöver. Potentiella samarbeten avseende NeuroSTAT och NV556 (leverfibros) utgör därutöver intressanta möjligheter som kan ge stor utväxling på kursen, även om det är osäkert om och när sådana samarbeten kan falla på plats.

En intressant referens är konkurrenten Stealth Biotherapeutics som nyligen noterades på Nasdaq i USA. Bolagets längst framskridna projekt är liksom KL1333 inriktad på medfödd mitokondriell sjukdom. Resultat från en fas III-studie väntas mot slutet av innevarande år. Tidigare studier med läkemedelskandidaten Elamipretide har visat på vissa, dock inte statistiskt signifikanta, förbättringar i förmåga att genomföra fysisk aktivitet ("Six Minute Walk test"). Stealth Biotherapeutics värderas till cirka 445 MUSD.

Disclaimer

Carlsquare AB, www.carlsquare.se, nedan benämnt Carlsquare, bedriver verksamhet avseende Corporate Finance samt Equity Research och publicerar därvid bl.a. information om bolag och däribland analyser. Informationen har sammanställts utifrån källor som Carlsquare bedömer som tillförlitliga. Carlsquare 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 Carlsquare. Carlsquare 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.

Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna och där Aktiespararna i sin tur lagt ut uppdraget att skriva analysen på Carlsquare. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning.

Carlsquare kan eller kan inte ha ett ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Carlsquare värdesätter säkerställandet av objektivitet och oberoende, och har för detta upprättat rutiner för hantering av intressekonflikter.

Analytikern Niklas Elmhammer äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.