

[Ann-Cathrin Engwall](#) med fyra akademiska examina i naturvetenskap och medicin nämligen farmaci, fil kand i medicinsk bioteknologi, MSc i bioteknologi och PhD i molekylär cellbiologi och med erfarenhet från bl a forskning om blodhjärnbarriären, läkemedelsutveckling i bioteknikindustrin, utveckling av biofarmaceutiska tillverkningsprocesser och som inbjuden forskare på ansedda tyska Paul Erlich Institute som ungefär motsvarar svenska läkemedelsverket och smittskyddsinsitutet sammanslagna har biträtt löparen i NeuroVive-analysen nedan med vetenskaplig granskning m m.

NeuroVive Pharmaceutical – läkemedelsutvecklare inom mitokondriell medicin

SLUMPMÄSSIGT FORSKARRÖN GRUNDEN FÖR NEUROVIVE

NeuroVive Pharmaceutical är en på Aktietorget noterad läkemedelsutvecklande företag från Lund vars ursprung var en biupptäckt vid transplantationsforskning 1993-1994. Nuvarande forskningschefen i NeuroVive ingick i ett team som av en slump fann att cyklosporin-A som passerat blod-hjärnbarriären var kraftigt nervcellsskyddande. Senare har även flera andra oberoende forskargrupper visat i djurförsök att cyklosporin-A är starkt nervcellsskyddande vid traumatiska hjärnskador (TBI).

LYCKAD FAS I-STUDIE

I mars 2010 meddelade NeuroVive att en på alla punkter framgångsrik jämförande studie genomförts mellan deras preparat för injektion NeuroSTAT och det etablerade cyklosporinpreparatet med immunförsvarshämmande funktion vid transplantationer Sandimmune Injection från Novartis. Båda preparaten innehåller den beprövade aktiva substansen cyklosporin-A (CsA) som är en cyklisk peptid som kommer från svampriket. CsA är ett vid organtransplantationer effektivt immunhämmande medel som verkar genom att hämma aktiviteten av calcineurin i T-lymfocyter, vilket leder till hämrad produktion av lymfokiner, bl a interleukin-2. NeuroSTAT har dock ett bärarmedium som består av en biverkningsfri fettemulsion, medan Sandimmune Injection har ett betydligt mer biverkningsframkallande bärarmedium bestående av cremofor (ungefärligen mest ricinolja) och alkohol kallat Cremophor EL. Eftersom NeuroSTAT innehåller samma verksamma beståndsdel var resultatet att preparaten är bioekvivalenta förväntat, men att NeuroSTAT uppvisade lindrigare biverkningar är en väsentlig konkurrensfördel. Den sämre biverkningsprofilen för Sandimmune Injection kan emellertid dämpas med antiinflammatorisk behandling med kortison, vilket också under studiens gång krävdes av myndigheter för att få slutföra studien, eftersom två fall av medelsvår och ett fall med svår – livshotande – anafylaktisk reaktion uppkom bland de 19 frivilliga försökspersoner som fick Sandimmune Injection.

MITOKONDRIELL NEUROPROTEKTION OCH KARDIOPROTEKTION MED KÄND VERKNINGSMEKANISM VID AKUTA TILLSTÅND

NeuroVives huvudinriktning är cyklosporinbaserade läkemedel för reduktion av nervcellsskador vid akuta tillstånd för vilket man har ett brett världsomfattande användarpatent. Det gäller traumatiska hjärnskador (TBI), stroke, status epilepticus, ryggmärgsskador, hjärnskador vid hjärt- och kärlsjukdomar samt hjärtstopp. En ytterligare tillämpning är CicloMulsion som cellskyddande behandling i samband med hjärtinfarkt. Produktnamnet har ändrats till CicloMulsion för ej nervcellsskyddande indikationer för att tydligare koppla preparatets namn till dess bärarmediums gynnsamma biverkningsprofil. Vid alla dessa indikationer ger man normalt inte kortisonbehandling och därför blir konkurrensfördelarna gentemot Sandimmune Injection större än vid immunosuppression även om bolagets produktskydd i praktiken redan utesluter konkurrerande cyklosporinpreparat när det gäller TBI.

Cyklosporin-A (CsA) är en s k cyklofilin-D-hämmare och kan därigenom öka överlevnaden hos nervceller genom att skydda mitokondrierna och nervcellerna i övrigt vid t ex skallskador. Eftersom nervceller inte nybildas i samma utsträckning som andra celler är det extra viktigt att dessa celler överlever. Cyklosporin-A-tillförsel kan både medföra att fler celler överlever en skada och att skadans utbredning motverkas.

Den mitokondrieskyddande effekten hos cyklosporiner har även medfört en potential som förebyggande hjärtcellsskydd efter hjärtinfarkt för att motverka reperfusionsskada vid PCI-behandling. Det finns dessutom en utökad potential för NeuroVive mer generellt inom mitokondrieskydd. Det innebär att bolaget har chans att finna helt nya indikationer för cyklofilin-D-hämmare även med icke cyklosporinlika molekyler där de likt de befintliga neuroprotektion-projekten i så fall skulle kunna söka och kanske erhålla nya användarpatent och/eller Orphan Drug Designation. Detta medför sannolikt nya royaltymöjligheter först långt fram i tiden, men patent tas relativt tidigt och skulle även i detta fall vara värdeskapande och ytterligare bredda den långsiktiga potentialen inom mitokondriell medicin utöver neuroprotektion vid olika indikationer och kardioprotektion. Projekt kan alternativt säljas i ett tidigt utvecklingskede.

KLINISKA STUDIER I FAS III OCH FAS II/III INOM MITOKONDRIELL MEDICIN

Den första kliniska studien är en nu pågående fransk fas III-studie som startade i april 2011 för att undersöka om cyklosporin-A signifikant reducerar reperfusionsskada genom att ges före PCI-behandling (Percutaneous Coronary Intervention) då man återställer blodflödet till hjärtats kranskärl med en kateter efter en akut hjärtinfarkt. Studien omfattar ca 1000 hjärtinfarktpatienter i över 50 st franska sjukhus och kliniker, med CicloMulsion. PCI-behandling kan i sig orsaka ytterligare vävnadsskada och större hjärtinfarkt när blodflödet återställs (reperfusion) till hjärtats kranskärl. NeuroVives CicloMulsion har tack vare den bättre biverkningsprofilen ersatt Novartis Sandimmun Injection i denna avslutande fas av de kliniska prövningarna. Det finns en extra fördel med denna stora studie och det är den genererar ytterligare omfattande säkerhetsdata av NeuroVives CsA-formulering vilket kommer TBI-projektet till godo. Per mars 2012 hade totalt över 300 försökspersoner fått NeuroVives CsA-formulering i fas I-studien och i hjärtstudien i liknande doser som för TBI och utan rapporterade problem. NeuroVive meddelade 18 januari 2012 att fas III-studien planeras utvidgas till Belgien och Spanien vilket enligt bolaget ger fördelar i samband med framtida registrering av CicloMulsion. Kostnaden för NeuroVive blir endast ca 2.5 Mkr. Detta skulle kunna tolkas som att prövningsledningen trots dubbelblindheten i studien i Frankrike hade börjat skönja viss positiv effekt av preparatet i hela patientgruppen, vilket kan vara teoretiskt möjligt, och i så fall är det förstås naturligt att NeuroVive också vill att alla regulatoriska krav uppfylls för ett kommande godkänt läkemedel i EU i första hand. Helt i linje med den tolkningen var sedan VD i NeuroVive som konstaterade i bokslutskommunikén 21 feb 2012 att "Det är med stor entusiasm som den franska hjärtstudien (fas III) genomförs". Uttrycket känns onödigt positivt om ingen positiv effekt hade börjat ses. Senast 2014 efter att hela studien ska vara avslutad kommer resultatet av fas III-studien att presenteras. CicloMulsion kan vid gynnsamt utfall vara introducerat på marknaden för läkemedel mot reperfusionsskada vid PCI-behandling efter hjärtinfarkt omkring år 2015.

I december 2011 etablerade NeuroVive ett till 70 % ägt dotterbolag i Hongkong, NeuroVive Pharmaceutical Ltd, där resterande 30 % ägs av Foundation Asia Pacific Ltd. Syftet är att satsa på Kinamarknaden genom att skapa förutsättningar till nya partnerskap för produktutveckling, produktion, distribution och marknadsföring. Det planeras att genomföras en reperfusionsskadestudie fas III i Kina med 250 patienter tidigast år 2013. Fas III-studier i Kina kan göras med data från fas I och II i antingen EU eller USA med samma verksamma substans.

TBI-studierna ska inledas 2012 och bör pågå till 2015 eller 2016. I fas IIa studeras säkerhet, farmakokinetik och effekter av NeuroSTAT på metabolismen i skadad och frisk hjärnvävnad genom sk mikrodialys. NeuroVive anser att den bäst speglar den nervcellsskyddande och mitokondrieskyddande effekten av cyklosporin-A. Biomarkörer kan visa på graden av hjärnskada samt eventuellt effekter av behandlingen. Fas IIa-studien som görs i Danmark har lagts upp så att den ska ge viktig information om NeuroSTATs verkningsmekanism vid TBI, vilket kommer att vara till stor hjälp för efterföljande utvärdering och för designen i fas III. Kostnaden blir relativt låg, omkring 5 Mkr eftersom endast 20 försökspersoner ska delta i studien. 2013-2014 beräknas fas IIb/III följa gällande effekten av vald dosering på TBI. Fas III i EU beräknas kosta ca 60 Mkr. Studieupplägget kan komma att reducera antalet patienter som behövs i fas III och i så fall förkortas tiden till marknad. Det är heller inte säkert att fas IIb behövs vilket skulle få samma typ av effekt. Bolaget har tecknat avtal om genomförandet av studien med European Brain Injury Consortium (EBIC) som har den högsta kompetensen i Europa inom akuta hjärnskador. NeuroVive ska leda studien tillsammans med EBICs experter och en utvald CRO (Clinical Research Organization). Samarbetet med EBIC omfattar bland annat slutlig utformning av kliniskt prövningsprotokoll för studiens olika faser, val av kliniska centra i Europa, patientrekrytering och statistisk analys. Enligt VD i NeuroVives årsredovisning för 2011 ser bolaget "goda möjligheter att kunna lyckas i våra nu planerade Fas II- och Fas III-studier i Europa och därmed vara ett steg

närmare behandling”.

En fas II-studie planeras för USA efter samma protokoll som den europeiska TBI-studien med start 2013. Den efterföljande fas III-studien beräknas inledas omkring 2014. NeuroVive kommer att söka anslag hos bl a USAs försvarsdepartement och bjuda in de forskare i USA som gjort tidigare fas II-studier att medverka.

Omkring 2014 kan även en fas III-studie inom TBI komma att inledas i Kina. TBI och även stroke är ökande problem i Kina vars totala läkemedelsmarknad väntas växa omkring 20 % om året till 2016. En fas III-studie i Kina inom ischemisk stroke med 250 patienter planeras efter 2015. Den kan starta efter att de prekliniska studierna inom ischemisk stroke och därefter klinisk fas I och fas II har genomförts i EU med gott resultat.

Utöver detta planeras prekliniska och kliniska studier med energireglerande läkemedelskandidater som NVP015, se senare avsnitt i analysen.

NeuroVives kliniska projektportfölj planeras se ut ungefär så här 2013-2015:

Reperfusionsskada efter hjärtinfarkt fas III Europa slutförd med CicloMulsion

Reperfusionsskada efter hjärtinfarkt fas III Kina med CicloMulsion
TBI fas IIb/III Europa med NeuroSTAT

TBI fas II och därefter fas III USA med NeuroSTAT

TBI fas III Kina med NeuroSTAT

Ischemisk stroke fas I och därefter fas II Europa med NVP014

Ischemisk stroke fas III Kina med NVP014

Energireglering fas I med NVP015

MÅNGA EXTERNA REDAN GENOMFÖRDA PREKLINISKA STUDIER OCH KLINISKA FAS II-STUDIER MED CYKLOSPORIN-A ÄR VÄRDEHÖJANDE

TBI

Inom både TBI och hjärtinfarkt finns redan mycket forskning gjord som indikerar att cyklosporin-A är säkert och har en nervcells- och hjärtcellsskyddande effekt.

För TBI har en statsfinansierad (NIH) kombinerad fas I/II-studie i USA genomförts som var klar hösten 2008. NeuroVives sammanfattning av den lydde :

http://www.neurovive.se/press/2008/081008_cyklosporin_sakert_vid_traumatiska_hjarnskador.php/

Länk till den amerikanska studiens hela artikel :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770729/>

Studien visade bl a att den grupp som fick en initial dos cyklosporin-A inom 8 timmar efter TBI och därefter var ensam om att få kontinuerlig tillförsel av CsA under 3 dygn uppvisade den kraftigaste förbättringen, se länken nedan.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770729/figure/F7/>

2008 publicerades lovande resultat även från denna kliniska fas II-studie inom TBI, här dess abstract.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18781275>

Den visade genom mätning av några markörer och blodtrycksvärden att svårt skallskadade patienter kan få signifikant förbättrad energiomsättning i hjärnan och blodflöde till densamma när de fick cyklosporin-A under ett dygn med start inom 12h efter skadan.

Delvis samma forskare lät 2009 publicera resultat från en studie där cyklosporin-A befanns vara säkert att ge patienter vid svår TBI. Här följer hela artikeln.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824218/?tool=pmcentrez>

Hösten 2008 presenterades unika fynd av forskare knutna till NeuroVive, inkl forskningschefen i bolaget. De presenterade fynd som bekräftade verkningsmekanismen för NeuroSTATs verksamma beståndsdel cyklosporin-A i mänsklig hjärnvävnad och kunde visa att mitokondrierna i nervcellerna klarade sig bättre efter CsA-tillförsel.

NeuroVives sammanfattning.

http://www.neurovive.se/press/2008/081112_unika_vetenskapliga_fynd_i_mansklig_hjarnvavnad.php/

I december 2010 publicerades rönen i den internationella vetenskapliga tidskriften Journal of Neurotrauma att de NeuroVive-anknutna forskarna hade påvisat själva skyddsmekanismen av CsA i mänsklig hjärnvävnad (och i levervävnad). De refererade även till pilotstudien för reperfusionsskador vid hjärtinfarkt där mekanismen är densamma, dvs CsAs förmåga att binda till cyklofilin-D vilket ökar kalciumjonbuffringsförmågan i mitokondrierna utan att kalcium läcker ut i övriga cellen genom dess inre membran via mPTP (mitochondrie Permeability Transition Pore) inte bara vid hjärntrauman utan även vid reperfusion efter hjärtinfarkt och i båda fallen skyddar mitokondrierna och motverkar celldöds mekanismer. mPTP stängs när man har tillfört CsA. Kännedom om den generella mitokondrieskyddande verkningsmekanismen minskar risken med NeuroVives satsning inom traumatiska hjärnskador (TBI), status epilepticus, stroke, hjärtinfarkt etc. Länk till artikeln publicerad i sin helhet.

<http://www.liebertonline.com/doi/full/10.1089/neu.2010.1613>

2011 publicerades en vetenskaplig [review](#) (länk endast till dess abstract) av flera forskare (Lulic et al) oberoende av NeuroVive, vilka i en omfattande genomgång av forskningsläget kring cyklosporin-A och TBI bl a beskrev verkningsmekanismen utförligt och drog sedan slutsatsen att behandling av patienter med CsA kan förväntas bli en av flera åtgärder som läkarna i framtiden kommer att använda sig av, även om det återstår att bevisa i fas III-studier att CsA är effektivt.

Reperfusionsskada efter hjärtinfarkt

NeuroVive kommenterade 2008 de franska fynden om cyklosporin-A mot reperfusionsskada efter hjärtinfarkt.

http://www.neurovive.se/press/2008/080828_stort_intresse_och_potential_for_cyklosporin.php/%0D

Länk till den franska studiens hela artikel publicerad i ansedda New England Journal of Medicine.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa071142#t=article>

Delvis samma forskare inkl professor Michel Ovize som är prövningsledare i den nu pågående fas III-studien gjorde sedan en uppföljande studie där man observerade att den CsA-behandlade gruppen som hade en bättre hjärtstatus efter 5 dagar bl a genom en signifikant mindre infarktarea även hade en kvarstående förbättring 6 månader efter behandlingen.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710001841>

En bekräftelse på cyklosporin-As positiva effekt finns i en annan publicerad studie vars länk till abstractet följer här.

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2011/02/28/eurheartj.ehr041.abstract>

Den visar i en human modell av reperfusionsskada att cyklosporin-A har signifikant gynnsam effekt på skadans storlek. Det finns även omfattande preklinisk forskning som pekar i samma riktning.

Några av NeuroVive oberoende forskare har i en vetenskaplig [review](#) (Reichek et al) från 2010 diskuterat cyklosporin-As effekt vid reperfusionsskada och kom fram till att forskningen är lovande.

PASSAGE GENOM BLODHJÄRNBARRIÄREN GER ÖKAD POTENTIAL

Vid traumatisk hjärnskada påverkas även blodhjärnbarriären (BBB) vilket medför en reell möjlighet för cyklosporin-A att passera den och därefter kunna verka neuroprotektivt i hjärnan. NeuroVive bedriver även avancerad forskning kring att få andra cyklosporiner som också är cyklofilin-D-hämmare att korsa BBB och på så sätt i en framtid kunna utveckla nya läkemedel för behandling av akuta

nervcellsskador vid t ex stroke, status epilepticus, ryggmärgsskador och hjärnskador vid hjärt- och kärlkirurgi samt hjärtstopp.

Det finns flera externa prekliniska studier som visar att CsA har positiv effekt vid stroke i djurmodeller. En extern preklinisk studie från 2010 som försökte skapa en stroke-modell med unga möss visade att tillfört cyklosporin-A ökade buffringsförmågan hos mitokondrierna av kalciumjoner, dvs samma mekanism som vid TBI, och därmed gav en viss nervcellsskyddande effekt vid måttlig skada. Så om cyklosporin-A kan fås att passera BBB i människa vid stroke i framtiden är det sannolikt att det också kan verka nervcellsskyddande genom att öka buffringsförmågan av kalciumjoner hos mitokondrierna. Hur stor en sådan nervcellsskyddande effekt blir får framtida kliniska studier visa om/när man har lyckats få cyklosporin-A att verkligen passera BBB vid stroke i människa.

Länk till abstractet.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599982>

NeuroVive inledde i oktober 2010 ett potentiellt mycket värdeskapande samarbete med ett holländskt bolag, to-BBB technologies, om blodhjärnbarriären och stroke. Samarbetet är ett mycket viktigt steg mot att även nå stromarknaden. Vid alla dessa tillstånd krävs att den nervcellsskyddande substansen passerar BBB för att behandlingen ska ha möjlighet att fungera.

NeuroVive har sedermera valt ut en läkemedelskandidat NVP014 som är NeuroSTAT kombinerad med [G-teknologin](#) från samarbetspartnern to-BBB för att lättare kunna passera blodhjärnbarriären. Formuleringen består av cyklosporin-A omgivet av speciella lipider och transportproteiner. Formuleringen har visats vara stabil. De följande djurstudierna ska studera effekten av NVP014 i stroke-modeller och utvärdera de farmakokinetiska och toxiska egenskaperna. Om resultaten är tillräckligt bra kan en fas I-studie inom stroke inledas därefter med NVP014. NeuroVive och to-BBB har erhållit ca 9 Mkr till stroke-projektet av Eureka Eurostars, vilket får ses som en kvalitetsstämpel på projektet. NeuroVive har option att få upp till 90 % av intäkterna från stroke givet en full egen utvecklingsinsats.

NVP014 kan även bli tillämplig inom status epilepticus och mild TBI och därmed komplettera NeuroSTAT inom TBI. NVP014 benämns som den andra generationens cyklofilin-D-hämmare.

YTTERLIGARE PREKLINISK FORSKNING INOM MITOKONDRIELL MEDICIN

NeuroVive bedriver även preklinisk forskning om den följande dvs tredje generations cyklofilin-D-hämmare. De är cyklosporiner som saknar den immunhämmande komponenten och de kallas därför NICAMs (Non-Immunosuppressive Cyclosporin Analogue Molecules). NVP016, NVP017 är sådana som är avsedda som kandidater för mitokondrieskydd vid måttlig och svår TBI, stroke, hjärtkärlsjukdomar m m.

NVP018 och NVP019 är ej cyklosporin-liknande molekyler NCCIMs (Non-Cyclosporin Cyclophilin Inhibitor Molecules) som tillhör den fjärde generationen cyklofilin-D-hämmare avsedda för t ex Alzheimers och Parkinsons sjukdom och andra sjukdomar beroende på mitokondriedysfunktion. Djurförsök har visat att utan cyklofilin-D motstås inte bara TBI och reperfusionsskada efter hjärtinfarkt bättre utan även t ex Alzheimers vilket antyder en möjlighet att även Alzheimers hos människa skulle kunna motverkas med cyklofilin-D-hämmare.

Det är NeuroVives samarbete med det brittiska företaget Selcia som möjliggjort detta liksom forskningen som syftar till att identifiera kemiska substanser som kan reglera mitokondriernas energiproducerande förmåga vilket NVP015 är ett exempel på. Denna forskning kompletterar på ett naturligt sätt cyklofilin-D-programmet och har möjliggjorts genom en unik utvärderingsmetod i mänskliga celler som har utvecklats av forskare knutna till NeuroVive och av Selcias kemister. Det kan generera läkemedelskandidater för många olika indikationer för stora patientgrupper där kroppen har nytta av extra energiproduktion, som t.ex. olika barnsjukdomar med sårbarhet, utdragen kirurgi, intensivvård, fetma m m. NeuroVive har rätt att fullt ta utvecklingsansvar för de läkemedelskandidater som genereras och då få 90 % av framtida intäkter. NeuroVive kommer även få rätt till minst 10 % av intäkterna från kosttillskott och nutritionsprodukter som Selcia utvecklar som ett resultat av samarbetet.

Klinisk fas I planeras kunna starta omkring år 2014 med NVP015. Om NVP015-projektet säljs i tidigt

skede när utvecklingskostnaderna understiger 10 Mkr får en grupp med bl a CFO och COO i NeuroVive 50 % av bolagets nettointäkter. Om det kommersialiseras senare trappas NeuroVives andel av intäkterna upp successivt till som mest 90 % när bolagets utvecklingskostnader nått över 50 Mkr. Blir det ingen vinst av projektet för NeuroVive utgår ingen ersättning till gruppen som även består av externa forskare.

Hjärtstopp-forskning utvärderas att ske tillsammans med Lyons universitetssjukhus som nu svarar för hjärtstudien i fas III.

NeuroVives specialitet mitokondriell medicin är ett internationellt sett relativt nytt och växande område där bolaget numera har en mycket bred forskningsportfölj. Cyklofilin-D-hämmare som t ex cyklosporin-A (NeuroSTAT och CicloMulsion), NVP014, NVP016, NVP017, NVP018 och NVP019 utgör sammantagna en ny klass av läkemedelskandidater och NeuroVive har nu en unik möjlighet att positionera bolagets läkemedelsutveckling i det växande ämnesområdet mitokondriell medicin som även inkluderar NVP015 för energireglering.

PATENT OCH ORPHAN DRUG DESIGNATION

Bolaget har en bred patentportfölj för cyklosporiner som används i läkemedel för nervcellsskydd vid akuta tillstånd. Detta användarpatent gäller till 2016. 2010 beviljades Orphan Drug Designation i både USA och EU för måttlig till svår TBI (i USA även för öppen skada) vilket ger NeuroVive exklusivitet för cyklosporin-A-preparat i 7 resp 10 år räknat från eventuellt erhållet marknadstillstånd samt regulatorisk hjälp m m. Kommersialiseringen kan dessutom gå fortare. 2010 lämnade NeuroVive in en patentansökan avseende de förändringar som har gjorts i deras cyklosporin-A-formulering. Det gäller den nu använda beredningsformen med ett biverkningsgynnsamt bärarmedium, dvs en cyklosporinemulsion med medellånga fettsyror som finns i NeuroSTAT och CicloMulsion. Ett tidigare patent för intravenös behandling löper ut 2013. Om patentansökan godkänns skulle det förlänga NeuroSTATs skydd från 7-10 år efter marknadsgodkännande till år 2030 istället, och framför allt kraftigt förstärka och förlänga skyddet för CicloMulsion och därmed värdet inom reperfusionsskada efter hjärtinfarkt. Det pågår såvitt känt inte några andra kliniska studier med cyklosporiner inom neuroprotektion eller reperfusionsskada av konkurrerande kommersiella intressen, vilket styrker bilden av att skyddet hittills har varit starkt. För de olika prekliniska projekten kommer patentansökningar göras allteftersom. Det gäller även stroke-kandidaten NVP014 som dock redan har ett patentskydd i to-BBBs G-teknologi.

KOSTNADSEFFEKTIV VIRTUELL ORGANISATION

NeuroVive hade i mars 2012 8 st hel- eller deltidsanställda. I januari 2012 rekryterades en f d AstraZeneca-anställd med viktig kompetens inom bl a kliniska prövningar och läkemedelsregistrering. Dessutom arbetar CFO och COO och två av styrelseledamöterna på regelbunden konsultbasis med företaget. För projekten finns forskare anställda periodvis. Den egna organisationen är liten därför att partners svarar för klinisk utveckling, produktion m m. Detta medför en relativt låg kostnads massa.

KONKURRENTER

Det finns ett antal konkurrenter som har olika förslag till andra produktlösningar för att nå neuroprotektion. Konkurrenters preparat har såvitt känt inte haft lika stor nervcellsskyddande effekt i prekliniska studier medan cyklosporin-A har räddat upp till 84 % av nervcellerna från att dö, vid infusionsbehandling i en vecka. Cyklosporin-A är förmodligen den mest dokumenterade neuroprotektiva substansen i nuläget specifikt inriktad på att upprätthålla de viktiga mitokondriernas funktion och därmed säkerställa cellernas energiförsörjning och motverka flera mekanismer som leder till celledöd. BHR Pharma, LLC har kommit längst i utvecklingen eftersom de är i fas III med en progesterone-baserad läkemedelskandidat för behandling av svår TBI, dvs en snävare indikation än NeuroSTAT har fått Orphan Drug Designation för. Det pågår även en fas III-studie med erythropoietin (EPO) sponsrad av Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre. KeyNeurotek slutförde 2009 en fas IIa-studie inom TBI med en dubbel cannabinoid-receptoragonist men sedan har det varit tyst. Neuren har en pågående fas II-studie med sin substans NNZ-2566 som verkar mot

cytokiner. Flera konkurrenter kan vara intressanta för NeuroVive som potentiella förvärvsobjekt eller samarbetspartners inom FoU eller kliniska studier. Om något annat bolag skulle lyckas slå sig in på denna marknad för nervcellsskydd vid TBI med en konkurrerande, dvs ej cyklosporin-familj-baserad och därmed av NeuroVive ej patenterad eller Orphan Drug Designation-skyddad metod gynnar det ändå även NeuroVive i ett avseende eftersom marknaden är så stor och läkemedelsjättarnas fokus då i högre grad kommer riktas dit vilket ökar deras intresse för inlicensiering av nya läkemedel på denna ännu obearbetade mångmiljardmarknad. Det borde finnas utrymme för åtminstone två-tre st olika kompletterande preparat med skilda verkningsmekanismer och inte bara specifikt inriktade på neuroprotektion genom mitokondrieskydd som NeuroSTAT utan t ex även bredare verkande substanser som progesterone att dela på marknaden för traumatiska hjärnskador. Av denna anledning är konkurrensen inget stort hinder för NeuroVive i nuläget utan det viktigaste är att bolaget är framgångsrikt i sina egna kliniska studier.

Inom reperfusionsskada efter hjärtinfarkt inledde franska bolaget Trophos en proof of concept fas II-studie under senare delen av 2011. Trophos preparat TRO40303 uppges ha liknande effekt på mitokondrierna och mPTP som cyklosporin-A men binder till en annan moleky. Stealth Peptides från USA är i ett liknande läge som Trophos och ska inleda fas II-studier. Deras preparat Bendavia är också inriktat på mitokondrierna och att motverka mPTP. Dessa bolag ligger följaktligen flera år efter NeuroVive med CicloMulsion. Även i detta fall kan det finnas utrymme för flera olika läkemedel.

Detsamma gäller den betydligt större strokemarknaden där D-pharm dock fick avbryta en pågående fas III-studie i februari 2012. Några år tidigare misslyckades en tysk fas III-studie med EPO. I Japan är antioxidanten edaravone sedan flera år ett godkänt läkemedel för strokebehandling och Mitsubishi Tanabe har slutfört en fas II-studie i Europa med denna substans. Det pågår olika universitets- och sjukhusfinansierade studier med antibiotikan minocycline i olika kliniska faser. Minocycline har en annan mer komplex verkningsmekanism än t ex cyklosporin-A. I övrigt är det mest olika prekliniska strokeprojekt.

För samtliga tre indikationer är det möjligt att en del läkemedel på längre sikt kan komma att kombineras för bästa total effekt pga olika verkningsmekanismer och att det är komplexa sjukdomar. För samtliga dessa indikationer var för sig bör det därför finnas goda utsikter att cyklosporin-A och senare dess analoger ska kunna få en viktig framtida roll att spela som ett specifikt och effektivt mitokondrieskydd som motverkar celldöd genom att binda till cyklofilin-D.

RISKER OCH FINANSIERING

Den största fundamentala risken är misslyckade fas III-studier. 35 % risk för totalt misslyckande är antaget både för TBI och reperfusionsskada vid hjärtinfarktbehandling, se mer om detta längre fram i denna analys. Risken att båda misslyckas är mindre. Många preparat i fas III inom TBI har misslyckats de senaste decennierna vilket bl a beror på att verkningsmekanismen ofta har varit för oklar medan den i NeuroVives fall är känd vilket även gäller reperfusionsskada efter hjärtinfarkt och stroke. Det finns även en risk att de prekliniska strokestudierna inte leder till fas I-start i första hand. Målkurskalkylen nedan tar hänsyn till dessa risker.

Den hittills relativt begränsade kostnadsmassan beror på att NeuroVive har en ytterst slimmad organisation med få formellt anställda. NeuroVive har ett ökande kapitalbehov fr o m 2012-2013 för att bli finansierade TBI-projektets fas II/III och för att ha en tillräckligt stor kassa inför den planerade börsnoteringen där kravet är att minst ett års framtida driftskostnader för verksamheten ska vara fullt finansierade i förväg. Aktieantalet ökade till ca 19.3 M fullt utspätt efter en nyemission i april-maj 2012 till kurs 13 kr . NeuroVive tillfördes drygt 47 Mkr netto . Kassen proforma var därmed ca 60 Mkr per ingången av 2012 och räcker t o m 2013.

Den större delen av TBI fas II/III-studiens kostnader kan komma att partnerfinansieras eftersom NeuroVive har en uttalad partnerstrategi. På kort sikt gäller det avtal med delfinansierande bioteknikbolag med intresse av att samla blodprover och andra prover för utveckling av diagnostiska biomarkörer. Partnerstrategin innebär även att ingå strategisk allians med CRO- bolag (Contract Research Organization) för finansiering av fas III-studien inom TBI och för att säkra värdeutvecklingen på sikt – "life cycle management of brand products". Detta ska ske genom att riskerna delas mellan NeuroVive och CRO-bolaget vilket tar det slutliga ansvaret för produktansättning och marknadsföring. På längre sikt siktar man på strategiska allianser med läkemedelsbolag inom CNS. Även för TBI på USA-marknaden, stroke Europa och Kinamarknaden generellt gäller partnerstrategin för finansiering, i USA alternativt statsanslag. Om den pågående fas-III-studien inom reperfusionsskada efter hjärtinfarkt lyckas och CicloMulsion når marknaden så ökar den finansiella valfriheten för NeuroVive och stroke-

projektets senare faser i EU och USA med NVP014 borde då kunna finansieras med det egna kassaflödet.

I målkurskalkylen ingår dock tills vidare uppskattade kostnader för helt egenfinansierade studier inom TBI och stroke och fas III reperfusionsskada i Kina. Aktiens kortsiktiga risknivå mätt som volatiliteten kommer sannolikt att fortsätta att vara mycket hög som brukligt är för marknadsnoterade forskningsbolag. Aktien kommer vara starkt nyhetsdriven och det finns många kurspåverkande händelser att vänta de närmaste åren. Den finansiella risknivån fundamentalt sett sjönk dock kraftigt efter nyemissionen eftersom kassan stärktes väsentligt .

I april 2012 säkrade NeuroVive i god framförhållning en framtida möjlighet för utökad produktionskapacitet till fullskalig produktion för NeuroSTAT och CicloMulsion genom ett avtal med Fresenius Kabi. Risken att NeuroVives skulle stå utan nödvändiga produktionsavtal undanröjdes därmed i god tid före eventuella marknadsgodkännanden.

INSIDERS ÄR STORÄGARE

Direkt och indirekt via Maas Biolab, LLC kontrollerar insiders och deras släktingar över 30 % av aktiekapitalet i NeuroVive. Även några NeuroVive-anknutna forskare har stora aktieinnehav. Ett incitamentsprogram med 164 000 teckningsoptioner har tecknats och betalats där lösenpriset är satt till hela 96 kr år 2014. Det kan tolkas som att ledningspersonerna ser att kurspotentialen är enorm i NeuroVive de närmaste två åren vilket även ligger i linje med denna aktieanalys slutsats.

SANNOLIKHETEN FÖR ATT NEUROVIVE LYCKAS I FAS III GYNNAS AV FLERA OLIKA VETENSKAPLIGT BEVISEDE FRAMGÅNGSFAKTORER

Verkningsmekanismen av cyklosporin-A som cyklofilin-D-hämmare är känd

En del fas III-studier genomförs utan att man ens känner till verkningsmekanismen. De ska även ha gällt i alla tidigare misslyckade TBI-projekt enligt NeuroVives presentation i Ängelholm 18 april 2012. När det gäller sannolikheten för att NeuroVive lyckas forskningsmässigt i den nu pågående fas III-studien inom reperfusionsskada efter hjärtinfarkt och de förestående fas IIa och fas IIb/III-studierna inom TBI gäller att chanserna ökar, allt annat lika, av att cyklosporin-A:s (CsA) verkningsmekanism numera är mycket utforskad och känd och dessutom densamma i båda fallen. Om man inte förstår varför ett fenomen uppstår ökar t ex risken att det egentligen har uppkommit av någon annan orsak även om man skulle ha upptäckt en korrelation. En korrelation behöver inte innebära ett orsakssamband. Efter vissa akuta skador uppstår förutom en primär celldöd även en sekundär skadeutveckling som kan motverkas när CsA tillförs och binder till cyklofilin-D vilket ökar överlevnaden hos cellerna genom att skydda mitokondrierna som är cellernas energifabriker och skydda cellerna i övrigt vid TBI och reperfusionsskada då onormalt stora mängder kalcium tränger in i cellerna. Med tillfört CsA ökas buffringsförmågan av kalciumjoner (Ca^{++}) i mitokondrierna och minskar risken att dessa läcker ut genom att motverka uppkomsten av en kanal mPTP (mitochondrial Permeability Transition Pore) i mitokondriens inre membran. Membranets genomsläpplighet för Ca^{++} motverkas när CsA binds till cyklofilin-D. Höga koncentrationer av kalciumjoner i cytosolen skulle annars stressa nervcellen och aktivera mekanismer som orsakar celldöd t ex apoptos (programmerad celldöd). Genom att uppkomsten av mPTP förhindras med CsA-tillförsel motverkas även att det osmotiska trycket pga kalciumöverskottet i mitokondrierna leder till ett kraftigt vätskeinflöde till dem som skulle få dem att "explodera likt popcorn" och duka under. Med i stället bevarad energiproduktion i mitokondrierna hos celler som annars balanserar mellan liv och död minskar även risken för att de dör av den anledningen dvs nekros motverkas. Även mitokondriernas förmåga att ta hand om skadliga fria radikaler upphör och när även dessa läcker ut genom mPTP uppstår ytterligare skada på cellen och andra mitokondriers mPTP öppnas lättare i en negativ spiral. Cyklosporin-A-tillförsel kan därmed både medföra att fler celler överlever den sekundära fasen efter en primär skada och att skadans utbredning då motverkas. Se även en utförlig artikel om verkningsmekanismen m m i [Pharmaceutical Formulation & Quality](#).

Fas III-studien inom reperfusionsskada efter hjärtinfarkt

Utsikterna för framgång med CicloMulsion i den nu pågående fas III-studien inom reperfusionsskada efter hjärtinfarkt gynnas även av följande omständigheter. Det finns omfattande positiv preklinisk forskning av olika forskargrupper. Prövningsledaren i fas III-studien Michel Ovize medverkade i två st

kliniska fas II-studier vilka båda visade goda resultat på bl a hjärtinfarktarean som blev signifikant mindre i cyklosporin-A-gruppen. Den andra fas II-studien var en uppföljare där man observerade att den CsA-behandlade gruppen som hade en bättre hjärtstatus efter 5 dagar bl a genom en mindre infarktarea även hade en kvarstående signifikant förbättring 6 månader efter behandlingen. Det är tidigare visat att minskad hjärtinfarktarea förbättrar det framtida kliniska utfallet av sjukdomen i flera avseenden. I den nu pågående fas III-studien är det i första hand 12 månadersutfallet som ska studeras m a p en kombination av parametrarna dödlighet, behov av sjukhusvård och vänster hjärtkammarens slutdiastoliska volym (LVEDV). LVEDV utvecklades också signifikant bättre hos de som fick cyklosporin-A i den uppföljande studien och var dessutom signifikant korrelerad till infarktarean.

Av NeuroVive oberoende forskare (Reichek et al) har i en vetenskaplig artikel från 2010 funnit fynden som lovande.

Fas II/III-studierna inom TBI

För TBI gäller att en av lovande externa fas II-studierna bl a visade att patienterna i den grupp som fick en initial dos cyklosporin-A inom 8 timmar efter TBI och därefter var ensam om att få kontinuerlig tillförsel av CsA under 3 dygn uppvisade den kraftigaste förbättringen. Även prekliniska studier visar att kontinuerlig tillförsel av CsA ger störst neuroprotektiv effekt. Detta är speciellt värdefull information som NeuroVive kan utnyttja för upplägget av sina egna kliniska prövningar av NeuroSTAT i fas IIa som ska starta relativt snart. Tack vare att NeuroVive har haft några år extra på sig kan man nu optimera designen av sina TBI-studier och därmed öka chanserna att visa signifikanta förbättringar för patienter som fått CsA jämfört med de som fått placebo i fas III. Samarbetet med experterna på EBIC för bl a planeringen av studieprotokollet är förstås också gynnsamt. 2011 publicerades en vetenskaplig artikel av flera forskare (Lulic et al) oberoende av NeuroVive, vilka i en omfattande genomgång av forskningsläget kring cyklosporin-A och TBI bl a beskrev verkningsmekanismen utförligt och drog sedan slutsatsen att behandling av patienter med CsA kan förväntas bli en av flera åtgärder som läkarna i framtiden kommer att använda sig av, även om det återstår att bevisa i fas III-studier att CsA är effektivt.

Biverkningar

Slutligen har NeuroVives cyklosporin-A-formulering i NeuroSTAT och CicloMulsion visat sig ha en bättre biverkningsprofil än det befintliga CsA-läkemedlet Sandimmune Injection enligt NeuroVives jämförande fas I-studie tack vare avsaknaden av Cremophor EL. Sandimmune har använts mycket länge som immunhämmare vid organtransplantationer. Dessutom ges CsA en mycket kortare tid vid NeuroVives indikationer, så risken för att det skulle uppträda oväntade biverkningar med NeuroVives cyklosporin-A-formulering i fas III på ett större patientunderlag är relativt låg jämfört med läkemedelskandidater bestående av oprövade nya molekyler. Många studier fallerar annars på just önskade effekter när man testar på många patienter.

Slutsatser

Vi vet idag både ATT cyklosporin-A är relativt säkert och VARFÖR cyklosporin-A har neuroprotektiv och kardioprotektiv effekt i mänsklig vävnad men vi vet inte helt säkert om effekten är stor nog för att NeuroSTAT resp CicloMulsion signifikant och tillräckligt mycket kommer förbättra patienternas tillstånd och därför kan passera fas III framgångsrikt och sedan även ges marknadsstillstånd. Eftersom det inte finns några läkemedel idag på marknaden för neuroprotektion vid TBI och kardioprotektion vid reperfusionsskada efter hjärtinfarkt kommer dock sannolikt kraven för marknadsstillstånd att vara något mildare jämfört med vad de skulle vara om effektiva sådana läkemedel redan fanns på marknaden som kan vara fallet för många andra läkemedelskandidater för andra indikationer. Det är således med en på flera punkter viktig vetenskaplig bakgrund och optimism som pålästa aktieägare i NeuroVive bör kunna invänta de framtida fas III-resultaten inom både reperfusionsskada efter hjärtinfarkt och TBI, även om risken för misslyckande ändå alltid finns kvar även i fas III. På NeuroVives hemsida finns referenser till 125 stycken relevanta vetenskapliga artiklar för den som vill förkovra sig. Senast 2014 kommer resultatet av den nu pågående fas III-studien. I min målkurskalkyl antager jag att sannolikheten för framgång i fas III och marknadsstillstånd i dessa två fall är 65 % vilket känns rimligt eller rentav försiktigt mot bakgrund av ovanstående och att man allmänt brukar förvänta sig en god chans för framgång i fas III-studier eller vanligtvis inom sannolikhetsintervallet 55-80 %.

PhD Ann-Cathrin Engwall kommenterade i april 2012 NeuroVives utsikter att lyckas :

"När jag först hörde talas om NeuroVive Pharmaceutical insåg jag omedelbart att sannolikheten att de skulle kunna nå marknaden var betydligt högre än för de flesta life science-projekt. De som leder företaget har som helhet gjort ett mycket kompetent och seriöst intryck på mig. Det finns tyvärr alltför många exempel i branschen där man bygger luftslott men i det här fallet upplever jag företagsbygget som gediget och man samarbetar med partners som tillför verkligt värde till företaget. En mycket stor fördel för företaget är naturligtvis att cyklosporin-A har funnits länge på marknaden och biverkningsprofilen är känd. Risken för att oväntade allvarliga biverkningar stjälper projekten i fas III bedömer jag därför som exceptionellt låg. Klinisk forskning har dessutom visat en signifikant effekt på skadeverkningsarna. Det ger hopp för att vi skall få tillgång till en framtida behandling för denna grupp av patienter. Detta sparar naturligtvis samhällsresurser och kan leda till att de drabbade kan få ett mer meningsfullt och produktivt liv. Den cellskyddande verkningsmekanismen är också klarlagd. Cellerna stabiliseras via mitokondrierna och stressas inte. Därigenom minskar man omfattningen av de vävnadsskador som kan uppstå vid en rad olika sjukdomstillstånd. Det nyintroducerade behandlingsområdet mitokondriell medicin innebär därför även en mycket stor och ännu utforskad potential för företagets olika prekliniska projekt."

MÅLKURSKALKYL

TBI och baskostnader

I EU och USA räknar man med att över 3 miljoner människor varje år drabbas av TBI. Det finns beräkningar som visar att årliga direkta och indirekta kostnader orsakade av TBI i EU och USA uppgår till omkring 770 miljarder kr, varav direkt sjukvårdskostnad och terapi ca 70 miljarder kr. De totala vårdkostnaderna per patient drabbad av svår TBI har uppskattats till mellan 5 och 14 miljoner kr (vilket måste gälla hela livstiden). Behovet av att ta fram ett effektivt läkemedel som kan skydda nervceller från att dö efter en akut skada är följaktligen mycket stort och ett sådant skulle därför kunna spara mycket stora belopp i minskade sjukhusvårdsdagar, produktionsbortfall m m. Priset på ett läkemedel mot TBI som reducerar dessa kostnader signifikant måste därför kunna sättas mycket högt per behandlad patient i synnerhet som medicineringen bra sker under några få dagar. Enligt uppgift från NeuroVive vid mötet i Stockholm 19 april 2012 kalkylerar bolaget med ca 20 000 kr i NeuroSTAT-försäljning per TBI-patient. Marknadspotentialen för enbart svår TBI beräknades uppgå till åtminstone 28 miljarder kr för hela världen enligt NeuroVives nyemissionprospekt i april 2012. För år 2017 och framåt bör den ha ökat till åtminstone 30 miljarder kr. Det är dock endast de framtida godkända TBI-preparaten som kan realisera en sådan marknad men att ett enormt stort behov finns är uppenbart. Dessutom tillkommer måttlig TBI som NeuroSTAT också fått Orhan Drug Designation för. Jag räknar med att NeuroSTAT efter eventuella marknadstillstånd i USA, EU och Kina fr o m 2017 kommer att ge dess licenstagare årliga intäkter uppgående till 3-6 miljarder kr i genomsnitt dvs ett belopp som motsvarar 10-20 % marknadsandel i världen av svår TBI och följaktligen lägre marknadsandel om man inkluderar måttlig TBI och ännu lägre av hela TBI-marknaden. 3-6 miljarder motsvarar med 20 000 kr per patient att 150 000 – 300 000 patienter årligen i världen skulle medicinerats med NeuroSTAT. I EU, USA och Kina bör tillsammans omkring en miljon människor årligen drabbas av svår TBI under NeuroSTATs tid på marknaden, och därtill kan många patienter med måttlig TBI också komma att få samma behandling. NeuroVive som antas stå för alla forskningskostnader bör kunna få en royalty på omkring 25% dvs 750-1500 Mkr. Den antagna marknadsandelen ger utrymme för flera konkurrenter att också slå sig in där, i första hand BHR Pharma, LLC och senare t ex Neuren Pharmaceuticals. Generellt finns ofta flera läkemedel ute på marknaden för en och samma samma indikation, t ex pga av att olika patientgrupper kan behöva olika eller t o m en kombination av läkemedel för bästa effekt. Finansieringen av TBI-studiernas fas IIb/III planeras i praktiken ske via partneravtal med CRO-bolag vilket motsvaras av en något lägre royalty allt annat lika. I denna analys antas tills vidare i stället att studierna finansieras helt själv varvid en negativ engångspost antas belasta bolagsvärdet med 118 Mkr i nuvärde på skuldsidan efter nuvärdet av en framtida skattereduktionseffekt motsvarande studiekostnader på 2x60 Mkr + 40 Mkr före skatt i EU, USA resp Kina. Jag räknar enligt föregående avsnitt med att det är 65 % sannolikhet att NeuroSTAT får marknadstillstånd för TBI, och att det är 35 % risk att NeuroSTAT blir helt värdelöst efter fas IIb/III-studien. Då blir de sammanlagda riskvägda förväntade genomsnittliga årliga nettointäkterna 2017 och framåt för NeuroVive inom TBI $65\% \times (750 \text{ till } 1500) \text{ Mkr} = \text{ca } 488 \text{ till } 975 \text{ Mkr}$. Årliga baskostnader i NeuroVive, dvs utöver andra projekt som medräknas på annan plats i målkurskalkylen, bör i det skedet grovt uppskattat uppgå till storleksordningen 40 Mkr. Väntevärdet av ett 2017 och framåt genomsnittligt vinstbidrag från TBI

minus baskostnader före skatt skulle därmed kunna uppskattas till ca 448 till 935 Mkr med dessa förutsättningar. Med ett bedömt försiktigt p/e-tal 8 och schablonskatt 26.3 % blir värdet 2012 med 10 % avkastningskrav ca 1785 till 3423 Mkr med 5 års diskontering. Avdraget väntevärdet av nuvärdet av TBI-studiekostnaderna på 118 Mkr enligt ovan blir bolagsvärdet avseende TBI och baskostnader ca 1667 till 3305 Mkr motsvarande 86 till 171 kr per aktie. Fas II-studiens kostnader i USA och baskostnaderna 2014-2016 antas uppgå till ca 120 Mkr sammanlagt före skattereduktion i nuvärde vilket reducerar det riskvägda målkursbidraget per aktie efter skatt med ca 4 kr per aktie till 82 till 167 kr per aktie. En högre kalkylränta behövs inte eftersom den fundamentala risken redan är kompenserad för i den antagna sannolikheten 65 % att NeuroVive över huvud taget får ut NeuroSTAT på TBI-marknaden.

Ischemisk stroke

Efter samarbetsavtalet med to-BBB och de framsteg med en stabil formulering som har gjorts bedömer jag att sannolikheten att NeuroVive när stroke-marknaden har ökat signifikant så att även denna indikation bör ges ett, dock försiktigt, nuvärde i målkursen. Varje år drabbas omkring 2 miljoner människor i EU och USA av stroke. De totala direkta och indirekta kostnaderna för stroke beräknas uppgå till omkring 550 miljarder kr, varav de direkta sjukvårdskostnaderna hela 350 miljarder kr. Marknadsandelen och NeuroVives royaltyintäkter kan förväntas bli högre än för TBI pga lägre konkurrens, svårigheten med BBB-passage och mycket större besparingspotential på de mycket stora direkta sjukvårdskostnaderna. Initialt inriktar sig NeuroVive enbart på marknaden för ischemisk stroke men på längre sikt planerar man att utveckla läkemedel för hela stromarknaden. Med en prognostiserad marknadsstorlek för ischemisk stroke på omkring 24 Mdr kr 2015 enligt NeuroVives presentation i mars 2012 som jag antar bli pga Kinamarknadens snabba tillväxt växer till 30 Mdr kr 2020 och framåt, genomsnittlig marknadsandel för NVP014 20-40 % motsvarande 6-12 miljarder kr i försäljning, royalty 25 % och att NeuroVive utnyttjar sin option i avtalet med to-BBB att ta 90 % av intäkterna och därmed får stå för alla studiekostnader blir royaltyn till NeuroVive 1350 till 2700 Mkr i genomsnitt per år. Samarbetet med to-BBB medför ett befintligt och sannolikt framtida starkt patentskydd för NVP014 genom deras patenterade blodhjärnbarriär-forcerande G-Technology™ och nya patentansökningar för NVP014:s konstruktion, framställning och användningsområde. Sannolikheten att NeuroVive (och to-BBB) till år 2020 har lyckats med produktutvecklingen, studierna och lanseringen antas till endast 10 % eftersom det ännu är ett prekliniskt projekt men med en stabil formulering NVP014. Jag räknar således med att det är 90 % risk att stroke-indikationen ger ett noll-utfall i intäkter och vissa sannolikhetsviktade studiekostnader enligt nedan. Själva den neuroprotektiva effekten av att cyklosporin-A som fås att passera BBB har dock sannolikt åtminstone någorlunda god effekt eftersom verkningsmekanismen är densamma mitokondrieskyddande som vid TBI så det är ingen helt oprövad läkemedelskandidat i detta fall som i många andra prekliniska projekt vilket minskar den faktiska risken. Detta ger ett väntevärde på de genomsnittliga nettointäkterna före skatt för stroke 2020 och framåt på ca 135 till 270 Mkr. Efter skatt blir det ca 99 till 199 Mkr. Med ett bedömt försiktigt p/e-tal på 8 medför det ett tillskott i riskvägt bolagsvärde på 796 till 1592 Mkr 2020. Med 10 % avkastningskrav (eftersom sannolikhetsfaktorn 10 %, motsvarande en risk på 90 %, redan har applicerats) fås ett värde på 19 till 38 kr per aktie 2012 med 8 års diskontering. Väntevärdet av studiekostnaderna i fas II i EU och USA efter skattereduktion i nuvärde beräknas uppgå till ca $33\% \times 0.737 \times 2 \times 20 \text{ Mkr} = \text{ca } 10 \text{ Mkr}$, där 33 % är den antagna sannolikheten att både de prekliniska studierna och fas I lyckas vilket är en förutsättning för att fas II uppkommer. Väntevärdet av studiekostnaderna i fas III i EU, USA och Kina efter skattereduktion i nuvärde antas uppgå till ca $15\% \times 118 \text{ Mkr} = \text{ca } 18 \text{ Mkr}$ där 15 % är den antagna sannolikheten att de prekliniska studierna, fas I och fas II samtliga blir framgångsrika (motsvarande att knappt hälften av alla fas II-studier kan förväntas lyckas efter föregående lyckad fas I). Väntevärdet av studiekostnaden i fas I är relativt lågt och ingår i baskostnaderna. Väntevärdet av kostnaderna per aktie för ischemisk stroke fas II-III blir då sammanlagt ca 2 kr per aktie efter skattereduktion. Därmed blir det riskvägda målkursbidraget 17-36 kr från ischemisk stroke.

Reperfusionsskada efter akut hjärtinfarkt

För indikationen reperfusionsskada efter akut hjärtinfarkt, där NeuroVives CicloMulsion prövas i en nu

pågående för NeuroVive nästan gratis extern fas III-studie, gäller enligt NeuroVives presentation i mars 2012 en prognostiserad världsmarknad 2015 värd omkring 16 miljarder. Nyemissionsprospektet från april 2012 anger 5 miljarder kr i nuläget och tills vidare utgår jag försiktigtvis ifrån den senare uppgiften. Totalt insjuknar omkring 3 miljoner människor årligen i EU och USA varav åtminstone omkring 0.6 miljoner patienter i Europa kan bli aktuella för behandling med CicloMulsion före genomgången PCI-behandling. Därtill tillkommer en snabbt växande Kinamarknad. NeuroVive har ett formuleringspatent med ett Cremophor EL-fritt bärarmedium till den verksamma substansen cyklosporin-A, vilket dock löper ut 2013. 2010 söktes ett nytt formuleringspatent som om det skulle godkännas löper till 2030. NeuroVive med CicloMulsion och dess licenstagare har oaktat patent sannolikt först chans att få ett läkemedel med marknadstillstånd och därför kan licenstagaren få ett starkt incitament att utnyttja en viktig "first-mover advantage" på marknaden även utan patent om preparatet först ges marknadstillstånd och som kan injiceras utan risk för anafylaktisk chock vilket Sandimmune Injection annars kan ge. Licenstagaren slipper genomföra en tidskrävande bioekvivalensstudie till skillnad från utvecklare av generikapreparat till CicloMulsion. Efter fas III-studien och marknadsgodkännande skulle konkurrenter ha relativt kort om tid på sig för att utveckla ett generikapreparat jämfört med i vanliga fall där originalläkemedlet skyddas av patent som löper ut en viss på förhand känd tidpunkt oftast flera år framåt. Enligt NeuroVives nyemissionsprospekt från april 2012 måste dessutom eventuella generikakonkurrenter göra en egen full reperfusionsskadedstudie inkl fas III pga att de inte får tillgång till alla CicloMulsions data som är skyddade enligt lag. Skyddet kan vara upp till 10 år.

"Det läkemedelsföretag som är först ut på marknaden med sina produkter erhåller konkurrens- och marknadsfördelar, denna exklusivitet brukar internationellt kallas "first-mover advantage". Denna tid av monopol är förvisso inte juridiskt skyddad men har ändå visat sig vara av betydande värde för läkemedelsföretagen. En signifikant fördel som "first-mover advantage" för med sig är möjligheten att skapa bindande förpliktelser, som påverkar potentiella konkurrenters vinstprognoser negativt. Inom läkemedelsbranschen har "first-movers" fördelen av att ha naturligt differentierade produkter som tillåter dem att ta ut relativt sett högre priser och ändå behålla påtagliga marknadsandelar"

Citatet ovan är hämtat ur en juridisk uppsats från Handelshögskolan vid Göteborgs Universitet <http://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/2201/1/199974.pdf>

På marknaden för cyklosporin-A-preparat för transplantation har Novartis sålt Sandimmun för omkring 6 Mdr kr i flera år utan något patentskydd kvar och ändå helt dominerat marknaden. Generika tillåts inte heller utan vidare i olika länder. I USA garanteras första generikan ett halvt års exklusivitet vilket begränsar den konkurrensen och ger de första preparaten ett försprång att ta marknadsandelar. Ingen konkurrent med andra verksamma substanser har någon känd pågående fas III-studie inom reperfusionsskada vid PCI-behandling efter hjärtinfarkt varför cyklosporin-A-preparat som t ex CicloMulsion kan väntas dominera marknaden om fas III-studien lyckas. Försäljningspotentialen per patient blir sannolikt lägre än NeuroSTATs inom TBI eftersom endast en dos CsA ges före PCI-behandling efter akut hjärtinfarkt medan man vid TBI ger CsA i flera dygn och priset per dos kan bli likartat eftersom det hittills är samma formulering. Priset antas bli 5000 kr per patient. Å andra sidan kan fler patienter behandlas med CicloMulsion som kan väntas dominera EU- och Kinamarknaden under flera år efter 2015-2016 då informationsskyddet bör ge full effekt och generikakonkurrens inte förekommer. Antalet behandlade patienter i EU och Kina antas till 0.5 miljoner per år i genomsnitt. Jag räknar med att CicloMulsions licenstagare tack vare first mover advantage och ett flerårigt informationsskydd enligt ovan får sammanlagda intäkter under enbart 4 år uppgående till ett väntevärde på $4 \times 5000 \text{ kr} \times 0.5 \text{ M} = 10 \text{ miljarder kr}$. Det motsvarar 50 % andel av världsmarknaden under de åren. Övrig tid bortses ifrån tills vidare pga osäkerhet om formuleringspatentet beviljas. Sannolikheten att CicloMulsion når marknaden för reperfusionsskada efter hjärtinfarkt antas vara 65 % enligt föregående avsnitt. Då blir väntevärdet av CicloMulsion marknadsandel 65 % x 10 miljarder kr = 6500 Mkr. Väntevärdet av royaltysatsen antas bli relativt låga 10 % vilket får spegla att de som genomför fas III-studien ska få en viss för marknaden ännu okänd del av de eventuella framtida intäkterna, vilket ger ett riskjusterat väntevärde för royaltyn under 4 år på 650 Mkr. Värdeytngdpunkten antas i genomsnitt vara 2018. Räknar man således med 6 års diskontering till 10 % avkastningskrav fås ett nuvärde på ca 270 Mkr efter skatt och räknat efter fas III-studiekostnad i Kina som antas uppgå till 40 Mkr före skatteeffekt i nuvärde fås ett riskvägt målkursbidrag på 12 kr per aktie avseende indikationen reperfusionsskada efter hjärtinfarkt. Om det under 2010 sökta formuleringspatentet skulle beviljas ökar målkursbidraget eftersom både CicloMulsions initialt höga antagna marknadsandel skulle kunna åtminstone till betydande del förlängas under många år och NeuroVives erhållna royaltysats skulle sannolikt även den kunna öka.

Målkurs

De riskvägda målkursbidragen (82 till 167) kr för TBI och baskostnader + (17-36) kr för ischemisk stroke + 12 kr för reperfusionsskada efter akut hjärtinfarkt medför ett riskvägt värderingsintervall på 111-215 kr 2012. Pga att VD i bolaget vid ett antal tillfällen 2012 uttryckt sig oklart, uppseendeväckande, ologiskt och agerat uppenbart demonstrativt med ett försumbart första aktieköp återinförs "Brönnegårdsrabatten" men nu höjd till 30 % så att målkursintervallet blir 78-151 kr. Om man skulle dubbla det årliga avkastningskravet till 20 % om året skulle målkursintervallet ungefär halveras men ändå förbli mycket gynnsamt för en långsiktig aktieplacering. Målkurskalkylen inberäknar inte något explicit värde avseende potentialen på stromarknaden utöver segmentet ischemisk stroke eller på indikationerna status epilepticus, ryggmärgsskada, hjärnskador vid hjärt- och kärlkirurgi samt hjärtstopp eller på de indikationer som Selcia-samarbetet ger upphov till som NVP016-NVP019 (tredje och fjärde generationens cyklofilin-D-hämmare) för mitokondrieskydd vid olika tillstånd som t ex Parkinsons och Alzheimers sjukdom och NVP015 för reglering av energiproduktionen i mitokondrierna.

Om NeuroVive lyckas inom alla de tre huvudprojekten TBI, ischemisk stroke och reperfusionsskada efter hjärtinfarkt är en framtida aktiekurs år 2020 på t o m över 1000 kr inte omöjlig eftersom målkursintervallet vid framgång motsvarar en potential år 2020 på omkring 700-1200 kr per aktie där stroke-indikationen skulle svara för ett relativt sett större kursbidrag – mer än hälften - pga den i värderingen i nuläget antagna höga risken för totalmisslyckande dvs 90 %.

Slutsats

Jag finner sammanfattningsvis att NeuroVive har en extremt gynnsam risk/reward som långsiktig aktieplacering. NeuroVive har en betydande riskspridning genom att ha flera olika läkemedelsprojekt även om risknivån är mycket hög som brukligt är i läkemedelsutvecklande bolag utan intäkter. Nyemissionen 2012 var ett led i planerna på att lämna Aktietorget och börsnoteras på NASDAQ OMX Small Cap förmodligen senast första halvåret 2013. En börsnotering förbättrar förutsättningarna för att aktien ska kunna få en mer rättvis värdering, lite bättre kursstabilitet och högre likviditet eftersom fler större placerare då skulle få en möjlighet att handla i aktien samt att analytiker skulle börja bevaka och göra analyser av NeuroVive.

[NeuroVives nyemissionsprospekt 2012](#)

Disclaimer

Observera att jag förstås fransäger mig allt ansvar för eventuellt dåliga råd och/eller aktieanalyser. Var och en handlar självklart aktier på eget bevåg. Jag vill främst vara en inspirationskälla för egen research på de aktier som jag skriver om, precis som jag själv ibland följer upp andras tips med egna analyser. Jag kan inte garantera inte att basinformationen och kalkylerna i analyserna är 100 % korrekta, men jag försöker rätta till eventuella fel etc löpande - i ordets bildliga betydelse. Alla aktieplaceringar som liksom jag väljer aktier på fundamental grund rekommenderas att läsa företagets senaste årsredovisning, prospekt, delårsrapporter, PM etc vilka ger en utmärkt grund att stå på ofta även när det gäller att bedöma köpvärdeheten och trovärdigheten i företagets eventuella mål och prognoser. I några fall genom årens lopp har jag tyvärr stött på bolag vars lednings information varit vilseledande vilket dessutom kan vara svårt att upptäcka i tid innan kursen har rasat. Även om man har räknat rätt i sin analys så blir det fel om informationen från bolaget som kalkylerna bygger på är oriktig. Jag vill också påpeka att jag ofta är i grunden ganska långsiktig (något kvartal — något år eller t o m över det i placeringshorisont) med mina innehav men att jag med en del av en aktiepost kan försöka öka avkastningen ytterligare genom att sälja aktier om kursen känns kortsiktigt nära en topp eller nära min målkurs och omvänt köpa (tillbaka eller öka) om kursen bedöms ha fallit överdrivet. Dessutom byter jag ändå ibland ut hela absolut sett köpvärda aktieinnehav om något eller några ännu bättre nya placeringsalternativ dyker upp enligt min bedömning.