

# AlzeCure Pharma

Sektor: Biotech

## Alzecure Pharma: Ett plattformscase inom Alzheimer och Smärta

Redeye inleder bevakning av Alzecure Pharma, ett plattformsbaserat forskningsbolag i tidig fas som adresserar två stora och viktiga indikationsområden; Alzheimers sjukdom och Smärta. Vi bedömer att bolagets ledning besitter en stark kompetens inom dessa områden, med mångårig forskning och industriell erfarenhet från bland annat Astrazeneca. Mot bakgrund av att nuvarande aktiekursnivåer inte ens motsvarar bolagets likvida medel anser vi att aktiemarknaden helt förbiser den långsiktiga potentialen i bolagets och dess spännande forsknings- och utvecklingsportfölj.

### Viktiga milstolpar uppnådda

Vi anser att Alzecure har tagit värdehöjande kliv under de senaste månaderna, vilket aktiemarknaden har förbiset:

- Deras ledande läkemedelskandidat mot kognitionsnedsättning vid Alzheimer har gått in i kliniska studier
- En strategisk inlicensiering av ett kliniskt projekt inom neuropatisk smärta vilket vi inkluderar i vår projektvärdering
- En ny, extern VD har tillsatts för att driva ett ökat affärsinriktat- och kommersiellt fokus

### Potential till tidigt värdeskapande

Flera av Alzecures projekt anser vi vara vetenskapligt och kommersiellt validerade, detta i kombination med att tidiga effektsignaler kan fås i de inledande studierna på människa leder till potential för tidigt värdeskapande. Störst potential ser vi inom Alzstatin, bolagets sjukdomsmodifierande approach inom Alzheimers sjukdom vilket är ett av de största medicinska behoven inom hela läkemedelssektorn. Inom Alzstatin räknar vi konservativt med att försäljningen kan överstiga fem miljarder USD på årsbasis.

### Värdering med ordentlig uppsida – Hög utvecklingsrisk och svagt sentiment att tas i beaktande

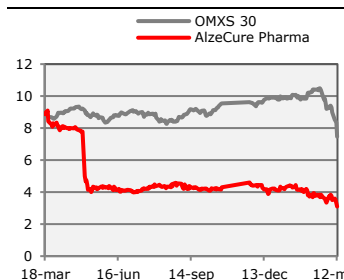
Vi betonar att utvecklingsrisken är hög i detta tidiga skede av utvecklingen, därtill präglas aktiemarknaden i allmänhet och småbolagssektorn i synnerhet just nu av ett dystert sentiment utan motstycke. Mot bakgrund av att bolagets lovande portfölj inte värderas alls av aktiemarknaden kan vi inte se annat än en signifikant uppsida från nuvarande nivåer. Vårt Base Case uppgår till 11 kronor per aktie.

| NYCKELTAL (MSEK) | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E | 2023E |
|------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| Net sales        | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     | 0     |
| EBITDA           | -36  | -51  | -81   | -92   | -142  | -63   |
| EBIT             | -36  | -51  | -80   | -91   | -142  | -63   |
| EV/Sales         | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   | N/A   |
| EV/EBITDA        | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   | N/A   |
| EV/EBIT          | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   | N/A   |
| P/E              | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   | N/A   |

### FAIR VALUE RANGE

| BEAR | BASE | BULL |
|------|------|------|
| 2.0  | 11.0 | 30.0 |

### ALZCUR.ST VERSUS OMXS30



### REDEYE RATING



### FAKTA

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| Ticker                | ALZCUR.ST   |
| Lista                 | First North |
| Aktiekurs (SEK)       | 3.5         |
| Börsvärde (MSEK)      | 130         |
| Nettoskuld 20E (MSEK) | -102        |
| Free Float            | 87 %        |
| Dagl oms. ('000)      | 0           |

### ANALYTIKER

Anders Hedlund  
anders.hedlund@redeye.se  
Ludvig Svensson  
ludvig.svensson@redeye.se

## Innehåll

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| .....                                                                                          | 1  |
| Investment Case .....                                                                          | 3  |
| Nyhetsflöde .....                                                                              | 5  |
| Bolagsbeskrivning .....                                                                        | 6  |
| Alzstatin – Sjukdomsmodifierande approach inom Alzheimer .....                                 | 7  |
| Marknadsmöjligheter och estimat inom Alzstatin .....                                           | 20 |
| Neurorestore – Bättre symptomlindring behövs i de senare delarna av sjukdomsförloppet<br>..... | 29 |
| Marknadsmöjligheter och estimat inom Neurorestore.....                                         | 34 |
| Stärker pipeline genom inlicensierat projekt inom smärta.....                                  | 38 |
| Marknadsmöjligheter och estimat inom Neuropatisk smärta.....                                   | 41 |
| Finansiella prognoser.....                                                                     | 45 |
| Värdering .....                                                                                | 46 |
| Appendix – Ledning och styrelse .....                                                          | 49 |
| Sammanfattning Redeye Rating .....                                                             | 50 |
| Redeye Rating: Bakgrund och definition .....                                                   | 52 |
| Redeye Equity Research team.....                                                               | 53 |
| Disclaimer .....                                                                               | 54 |

## Investment Case

I maj 2019 fick Alzecure Pharma (Alzecure) dirigera om sin då längst gångna läkemedelskandidat, från ursprungsindikationen Alzheimer till en indikation i öga. Detta då man i den pågående fas I-studien upptäckte att den hade en längre halveringstid i människa än vad som var förväntat. Under resterande 2019 fick bolaget fokusera resurserna inåt i verksamheten, där ett intensivt prekliniskt arbete har pågått för att flytta fram ACD856 mot klinik istället. Nyheten i maj medförde ett stort aktiekurstapp som aktien ännu inte har hämtat sig ifrån. Aktiekursen har istället parkerat på nivåer under nuvarande likvida medel, det vill säga, projekten värderas till minus hos aktiemarknaden i nuläget.

### Viktiga milstolpar uppnådda

Efter ett par kvartal med ett intensivt arbete i det tysta ser vi nu att Alzecure har flyttat fram sina positioner, och där bolaget har rapporterat om viktiga nyheter:

- ACD856 mot kognitionsnedsättning vid Alzheimers sjukdom har gått in i klinik, resultat väntas under innevarande halvår
- En strategisk inlicensiering av ett kliniskt projekt inom neuropatisk smärta med en validerad verkningsmekanism
- Bolaget har anställt en ny, extern VD i syfte att få ett mer affärsdrivet fokus

### Vi ser potential till tidigt värdeskapande

Alzecure är att ses som ett plattform drivet forskningsbolag, med ett långt industriellt kunnande och en multidisciplinär kompetens inom bolaget. Forskningen vilar på en omfattande kunskap om vetenskapliga nyckelfynd i nervsystemet och med en stark, sjukdomsgenetisk koppling. Deras breda angreppssätt möjliggör en diversifierad portfölj, med flera projekt inom två stora indikationsområden; Alzheimers sjukdom och Smärta. Sammantaget anser vi att det ger en riskminimerande och bred exponering inom nervsystemet, och med betydande potential för värdeskapande:

- **Sjukdomsmodifierande behandling** inom **Alzheimers sjukdom** kan vara läkemedelsindustrins största utmaning och medicinska behov – Alzecures projektplattform Alzstatin har en sådan behandlingsapproach.
- Inom Neurorestore utvecklas symptomlindrande alternativ primärt mot Alzheimers vilket är främst kopplat till de senare delarna av sjukdomsförloppet där miljontals individer befinner sig i – här kan **tidiga effektsignaler** inom **kognition** fångas upp
- Det inlicensierade VR1-projektet befinner sig i **klinisk fas**, verkningsmekanismen är **vetenskapligt validerad** och effektsignaler inom smärttillstånd har observerats i tidigare studier
- TrkA-NAM projektet befinner sig i tidig preklinisk fas inom smärta – måltavlan anser vi vara validerad genom två externa projekt där båda har varit föremål för **stora partneravtal**

### Värdering

Vi använder en diskonterad kassaflödesmodell, där varje projekt värderas var för sig i en Sum-of-the-Parts (SOTP)-modell. Vi har valt att ta med de projekt som vi ser en tydlig utvecklingsplan för, som ligger inom bolagets huvudområde, där det finns en ledande

läkemedelskandidat och där de första studierna täcks av nuvarande finansiering. Dessa innefattar; **Alzstatin, ACD856 (Neurorestore)** och **VR1**.

Vi betonar att Alzecure är ett forskningsbolag i tidig fas och med betydande utvecklingsrisk. När nuvarande värdering handlas under likvida medel kan vi inte se annat än en signifikant uppsida för aktien. Vid rådande värderingsnivåer anser vi att aktiemarknaden helt förbiser:

- Den långsiktiga potential som finns i bolagets forskning
- Att bolaget, som nämndes ovan, har levererat ett antal viktiga nyheter under de senaste månaderna:
  - o VD byte för att driva ett tydligare affärsfokus
  - o Initiering av klinisk studie med ACD856 (symptomlindring vid kognitiv försämring)
  - o Inlicensiering av ett kliniskt projekt inom smärta
- Att bolaget har likvida medel som vi bedömer räcker 2021 ut
- Att bolaget har ett intressant nyhetsflöde med resultat- och initiering av flera kliniska studier

**Vårt Base Case uppgår till 11 kronor per aktie.** För att belysa utvecklingsrisken är intervallet mellan vårt Bear- (pessimistiskt scenario) och Bull Case (optimistiskt scenario) stort. I vårt Bear Case antar vi ett fortsatt dystert sentiment, med få konkreta framsteg i projekten under de närmsta åren. Vårt Bear Case uppgår till 2 kronor per aktie. I vårt Bull Case inkluderar vi framsteg i projekten och tar även beaktande den möjlighet som finns till att ingå partneravtal med en större läkemedelsaktör i tidigt skede. Vårt Bull Case uppgår till 30 kronor per aktie.

## Risker i caset

En investering i ett biotechbolag är förknippat med flera generella risker som investerare bör vara medveten om och ta i beaktande. Detta inkluderar, men är inte begränsat till; Preklinisk- och klinisk utvecklingsrisk, patentrisk, finansieringsrisk, regulatoriska risker, affärsmässiga risker och sentimentsrisk (hög volatilitet i aktien). Nedan betonar vi några av de risker vi tycker är särskilt viktiga att belysa i Alzecures fall:

**Preklinisk och klinisk utvecklingsrisk** – Alzecures projekt befinner sig för närvarande i tidig utvecklingsfas med sina projekt. De två, adresserade indikationsområdena är i sig förknippat med hög utvecklingsrisk och många misslyckanden. Utvecklingsrisken är därmed att ses som betydande.

**Affärsmässiga risker** – Alzecure är beroende av 'Big Pharma' att ingå partnerskap med för att ta projekten igenom större studier och slutligen ut till försäljning och marknad.

**Sentimentsrisk** – Till följd av spridningen av Coronaviruset har aktiemarknaden hamnat i ett nedpressat sentiment som saknar motstycke. På en månad är OMXS30 index ner med över 30 procent, i princip har hela riskaptiten försvunnit på några veckor. Icke-lönsamma småbolag inom biotechsektorn drabbas extrahårt när det är ett sådant depressivt sentiment, vilket vi har sett även på Alzecures aktiekurs.

## Nyhetsflöde

### Resultat från klinisk fas I-studie med ACD856 (kognitionsnedsättning)

Vi förväntar oss resultat från den pågående fas I-studien med ACD856 under det innevarande halvåret. Studien syftar primärt till att utvärdera halveringstid i människa vilket kommer bli viktiga data. Detta då ursprungskandidaten, ACD855, visade sig ha längre halveringstid i människa än vad som man trodde skulle vara fallet.

**Styrka:** Medel

**Tidshorisont:** 0 – 6 månader

### Initiering av kliniska studier inom VR1-projektet (Neuropatisk smärta)

Bolaget planerar för att inleda en fas Ib-studie under andra halvåret 2020.

**Styrka:** Låg

**Tidshorisont:** 0 – 6 månader

### Prekliniska effektdata i smärtprojektet (TrkA-NAM)

Vi förväntar oss att de första prekliniska effektdata kan presenteras under 2020.

**Styrka:** Medel

**Tidshorisont:** 0 – 6 månader

### Initiering av kliniska studier i Alzstatinprojektet (Alzheimer – sjukdomsmodifierande)

Initiering av kliniska studier inom Alzstatin är en viktig milstolpe för bolaget.

**Styrka:** Medel

**Tidshorisont:** 7 – 18 månader

## Bolagsbeskrivning

Alzecure Pharma (Alzecure) är ett svenskt läkemedelutvecklingsbolag som fokuserar på indikationer i nervsystemet med stora medicinska behov. Primära fokusindikationer är Alzheimers sjukdom, där man har både sjukdomsmodifierande- och symptomlindrande läkemedelskandidater under utveckling, och Smärta.

Bolagets forskning och utveckling utgår från deras två egna projektplattformar; Alzstatin (sjukdomsmodifikation/prevention) och Neurorestore (symptomlindring). Alzecures forskning och utveckling präglas utav:

- En omfattande kunskap om nyckelfynd i hjärnan och en stark sjukdomsgenetisk koppling
- Utvecklingen fokuserar på småmolekylära läkemedelskandidater vilket utgör ett lämpligt alternativ för CNS-sjukdomar vilka ofta kräver långvarig behandling
- Bolagets forskningsapproach möjliggör en bred pipeline

AlzeCure Pharma grundades 2016 och listades på Nasdaq First North Premier i slutet av 2018 i samband med att de genomförde en nyemission som inbringade nettolikvider om 181 MSEK. Bolagets ledning och styrelse besitter gedigen erfarenhet från forskning, utveckling samt kommersialisering av läkemedel.

---

### AlzeCure Pharma: Historiska höjdpunkter

---

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2012 | - Stiftelsen Alzecure bildas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2013 | - Stiftelsen Alzecure inleder forskning och utveckling vid Karolinska Institutet Science Park i Huddinge, Stockholm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2016 | - Alzecure Pharma AB bildas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 2017 | - Bolaget genomför sin första finansieringsrunda om 70 MSEK före emissionskostnader.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2018 | - Bolaget genomför sin andra finansieringsrunda om 40 MSEK i syfte att finansiera fas I-studier för ACD855.<br>- Prekliniska tester av ACD855 inför fas I slutförs under juli.<br>- IMPD för ACD855 skickas in under oktober.<br>- Alzecure listar sina aktier på Nasdaq First North Premier i samband med en nyemission som inbringar nettolikvider om 181 MSEK.<br>- En fas I-studie inleds med kandidaten ACD855 mot kognitiva störningar. |
| 2019 | - Ett nytt prekliniskt läkemedelsprojekt inom smärta, TrkA-NAM, initieras baserat på bolagets forskningsplattform NeuroRestore.<br>- Alzecure ändrar inriktning för dess primära läkemedelskandidat, ACD855, från kognitiv dysfunktion till en indikation i öga.<br>- Alzecure inleder klinisk studie med ACD856                                                                                                                              |
| 2020 | - Bolaget genomför en strategisk inlicensiering av ett projekt inom neuropatisk smärta<br>- Martin Jönsson utses till ny VD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

---

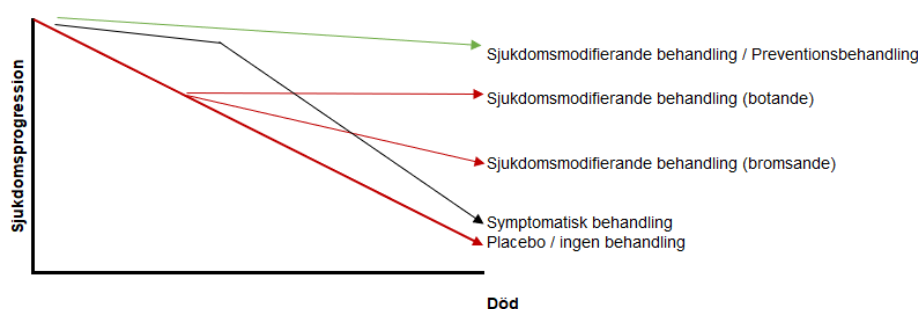
Källor: Alzecure Pharma, Redeye Research

## Alzstatin – Sjukdomsmodifierande approach inom Alzheimer

Alzstatin är namnet på bolagets lovande projektplattform inom Alzheimers sjukdom. Projektplattformen härstammar från Astrazenecas forskningsportfölj, och där projektet initierades av Alzecures forskare.

Alzstatin har en sjukdomsmodifierande approach inom Alzheimers sjukdom som är baserat på så kallade gammasekretasmodulerare. Gammasekretasenzymet som målklass har stark genetisk evidens och spelar en viktig roll i bildandet av A $\beta$  (Amyloid-beta), det nyckelfynd som har observerats hos avlidna Alzheimerpatienter. Med sjukdomsmodifierande behandling menas att behandlingen syftar till att påverka det underliggande sjukdomsförloppet, t.ex. genom att förebygga, upphöra, bromsa eller bota.

**Symptomatisk versus sjukdomsmodifierande behandling och dess påverkan på förloppet**



Källa: Datamonitor, Redeye Research

De längst gångna läkemedelskandidaterna inom Alzstatin är ACD679 och ACD680, vilka båda befinner sig i preklinisk fas. Alzstatins läkemedelskandidater är småmolekyler och är tänkt att tas som tabletter. Detta har betydande fördelar inom Alzheimers sjukdom. Dels har det lättare att penetrera blod-hjärnbarriären vilket är en förutsättning för att läkemedlet ska nå sitt målprotein i hjärnan. Tablett erbjuder också ett kostnadseffektivt administrationssätt för en sjukdom som kräver långvarig behandling.

## Alzheimer – en förödande minnessjukdom

Alzheimer är den vanligaste neurodegenerativa sjukdomen, och den vanligaste formen av demens. Cirka 60 – 70 procent av alla demensfall är kopplat till Alzheimers sjukdom. Sjukdomen manifesteras genom en gradvis försämring av kognitiva och funktionella förmågor. Oftast kommer symptomen smygande, individen kan få svårt med att komma ihåg ny information och få problem med närminnet. Det beror på att de patologiska förändringarna börjar i de delar av hjärnan, i cortex, som påverkar lärande och minne. Allt eftersom sjukdomen sprids i hjärnan får individen flera symptom, såsom desorientering av tid och rum, humör- och beteendeförändringar, svårigheter med tal & språk, att planera, lösa problem samt funktionella symptom. Sjukdomen är alltså progressiv allteftersom sjukdomen sprids i hjärnan och orsakar mer och mer nervcellsdöd. Sjukdomen är även dödlig, i snitt lever patienten inte längre än 4 – 8 år efter diagnos. Sammantaget är det inget annat än en förödande sjukdom för patienten och dess anhöriga.

## Prevalens – trenden går åt fel håll

I takt med att vi blir allt äldre och den så kallade baby-boom generationen går mot respektabla åldersnivåer ökar också prevalensen för sjukdomen. Enligt World Health

Organisation (WHO) beräknas den globala förekomsten av demens uppgå till omkring 50 miljoner individer och prevalensen förväntas ha ökat till mer än 150 miljoner individer under år 2050. Datamonitor beräknar att antalet prevalenta fall av Alzheimer, på de sju största läkemedelsmarknaderna (EU topp fem, Japan och USA), ökar från dagens 4 miljoner individer till över 7 miljoner under år 2038.

#### Prevalenta och diagnosticerade fall av Alzheimer

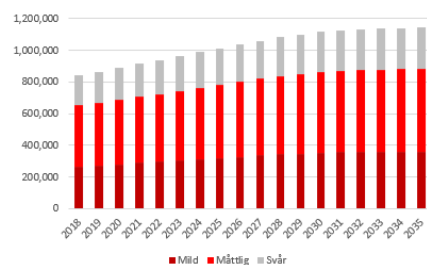
##### USA



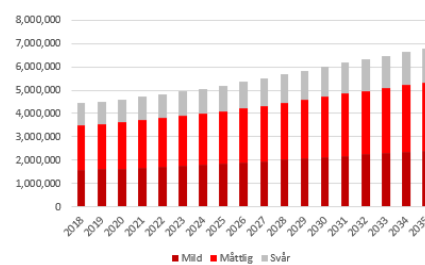
##### 5-EU (Frankrike, Italien, Spanien, Storbritannien och Tyskland)



##### Japan



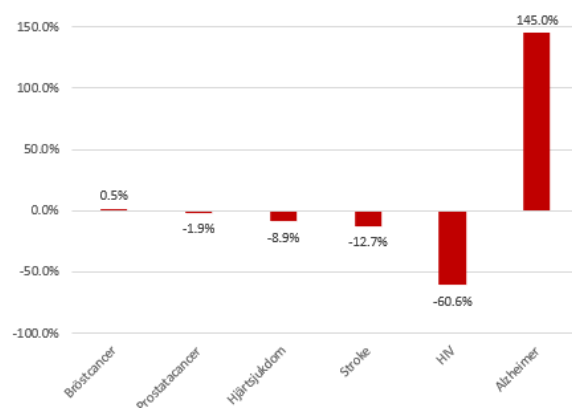
##### Totalt - US, 5-EU och Japan



Källa: Datamonitor, Redeye Research

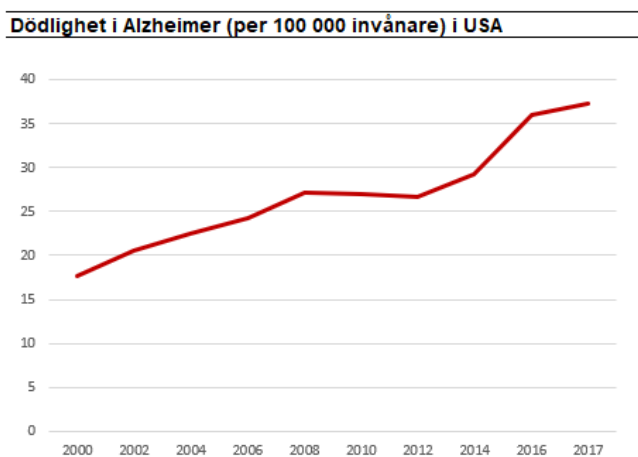
Bland de topp tio dödligaste sjukdomarna återfinns Alzheimer som den enda sjukdomen bland dem där det saknas bot eller kan påverka sjukdomsutvecklingen, dagens behandling kan endast erbjuda symptomlindrande alternativ. En annan oroande utveckling är att Alzheimer är en av de få stora folksjukdomarna vars dödlighet fortsatt stiger markant.

#### Procentuell förändring i dödsorsak mellan 2000 och 2017 i USA



Källa: Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures





Källa: Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures

## Sjukdomsbeskrivning

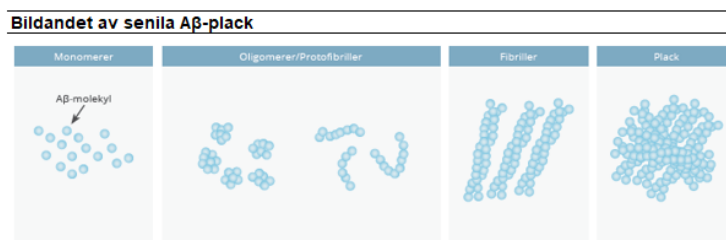
### De patologiska kännetecknen

Vad som är den initierande faktorn bakom sjukdomen är ännu inte helt klarlagt, och är föremål för en intensiv pågående debatt. Däremot är de patologiska kännetecknen etablerade. Genom obduktionsundersökningar av patienters hjärnor har två patologiska nyckelfynd identifierats: extracellulära senila plack av A $\beta$  (Amyloid-beta) samt intracellulära fibrillära nystan av proteinet Tau.

### Amyloid- $\beta$

A $\beta$ -peptiden uppkommer genom klyvning av ett protein, benämnt APP (amyloid precursor protein). Klyvningen sker tack vare två enzym;  $\beta$  (Beta/BACE)- och  $\gamma$  (Gamma)- sekretas. De vanligaste formerna som bildas i denna klyvningsprocess är de som består av 40 - 42 aminosyror.

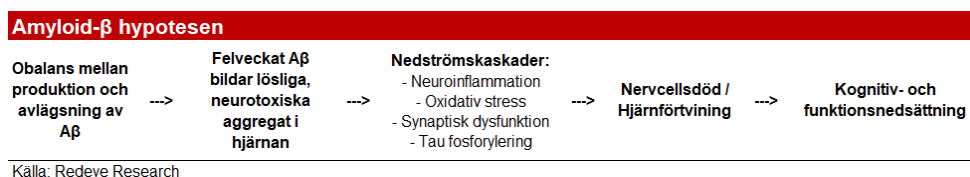
Sedan upptäckten av A $\beta$  som huvudbeståndsdel i placken i Alzheimerhjärnor har forskningen gått framåt och flertalet forskningsresultat indikerar att det är den längre A $\beta$ 42-peptiden som mest lättvindigt felveckar sig, och att de senila A $\beta$ -placken består av en kärna av A $\beta$ 42. De felveckade proteinerna börjar först klibba ihop sig två och två som dimerer för att sedan utvecklas till större aggregat enligt figuren nedan.



Källa: Alzecure Pharma

De forskare och läkemedelsbolag som har A $\beta$  som terapeutisk målklass går ett steg längre och tillskriver inte bara A $\beta$  som det patologiska kännetecknet, utan också att peptiden är den

initierande faktorn i sjukdomsförloppet. Det dessa förespråkare ger uttryck för är den så kallade amyloid-hypotesen:



Vi anser att Amyloid-hypotesen står på en stark grund, såväl vetenskaplig som kliniskt. Det vetenskapliga underlaget baseras på att flera genetiska mutationer har upptäckts som leder till rask produktion av A $\beta$  vilket ger upphov till en tidig och aggressiv form av Alzheimer sjukdom, benämnd autosomal familjär Alzheimer. Det kliniska underlaget baseras på att det finns ett par läkemedelskandidater i sen klinisk fas som har kunnat påvisa en förbättring av kognition och funktion vid minskad amyloidinlagring i hjärnan.

Samtidigt som det vetenskapliga och kliniska underlaget står på en stark grund har få terapeutiska hypoteser har varit föremål för en så intensiv debatt som amyloid-hypotesen. Det har varit rättfärdigt, inte minst med tanke på att det har varit flera kliniska bakslag för A $\beta$ -läkemedelskandidater. Vidare har amyloidinlagringar observerats hos kognitivt normala individer. I det senare fallet så kan en adekvat förklaring vara att dessa individer är så kallade prekliniska-Alzheimerpatienter, dessa patienter är i det stadie där patologiska förändringar i hjärnan har börjat ske men där symptom ännu inte har observerats. Detta stadie kan vara så långt som mellan 10 – 20 år.

Vad gäller de kliniska bakslagen inom A $\beta$  så anser vi att man måste ha ett nyanserat perspektiv, och förstå att varje läkemedelskandidat står på egna ben. Generellt menar vi dock att tre förklaringar är viktiga att ta fasta på för att förstå de många bakslagen:

1. **En för ospecifik bindningsprofil (immunterapi) / Fel verkningsmekanism ( $\beta$ - och  $\gamma$ -hämmare)** - Ett allt större vetenskapligt underlag ger stöd för att det är en viss form av A $\beta$ -klumparna, oligomerer/protofibriller, som är de verkligt neurotoxiska aggregaten. I det ljuset hade det snarare varit mer förvånande om de läkemedelskandidater (immunterapi) som avlägsnar 'ofarliga' aggregat i hjärnan hade påvisat effekt. Exempel att nämna här är crenezumab (Roche) och bapineuzumab (Pfizer/J&J). Dessa binder till alla former av A $\beta$ . I Alzecures fall är deras sjukdomsmodifierande angreppssätt inte avlägsning av A $\beta$ -aggregat som finns i hjärnan utan att, genom ett småmolekylärt angreppssätt, minska produktionen av A $\beta$  vilket i sin tur förhindrar bildandet av neurotoxiska aggregat. Här menar vi att verkningsmekanismen har spelat stor roll, vilket vi kommer komma tillbaka till.
2. **Felaktig patientrekrytering** – Alltmer tyder på att A $\beta$ -terapi och sjukdomsmodifikation måste in så tidigt i sjukdomsförloppet det bara går för att rädda kvar så många nervceller som möjligt. I de senare nedströmsfaserna kan det vara för sent. Då kan det istället vara mer relevant med andra typer av terapi, till exempel mot neuroinflammation, Tau fosforylering och symptomlindrande. I efterföljande analys av kliniska studier i sen fas har det framkommit att flera kliniska studier har brustit i att rekrytera en homogen patientgrupp. Det har till och med visat sig att så många som 30 procent av de rekryterade patienterna i enskilda studier förmodligen inte hade Alzheimers. Därav var de från allra första början inkababla att visa tecken på effekt.

3. **För låga doser på grund av biverkningsrisker** - En av de vanligaste biverkningarna med immunterapi, en vanlig läkemedelsklass inom Alzheimer och sjukdomsmodifiering, med hög affinitet till plack har varit ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities). Det ses som ödem (ARIA-Edema) eller blödningar (ARIA-Hemorrhage) vid avbildning av hjärnan. ARIA är både dos- och APOE4-beroende (se nedan). Även om det är oklart vad som orsakar ARIA, verkar det vara relaterat till avlägsnandet av vaskulär amyloid, närvarande i redan försvagad vaskulatur. De immunterapi som visat en hög grad av ARIA har varit tvungna att sänka dosen eller gradvis under lång tid höja dosen. Det ska poängteras att ARIA är främst en utmaning vid antikroppsmedierad avlägsning av A $\beta$  i hjärnan. Däremot är dosnivåer kritiskt att utvärdera även för Alzecures läkemedelstyp; gammasekretasmodulerare

### *Tau*

Tau-protein återfinns mestadels i nervceller, där de utför olika funktioner relaterade till hopsättning och stabilisering av mikrotubuli (cellens "skelett"). I en Alzheimerhjärna återfinns Tau-protein som intracellulära neurofibrillära nystan.

Processen för tauopati är hyperfosforylering, en kemisk förändring som ökar mängden obundet Tau genom dess frigöring från mikrotubulen. Normalt är bindingen av Tau till mikrotubulen en kontrollerad process. Under tauopati aktiverar hyperfosforylering kinaser som i slutändan frisätter den från axoner och initierar bildningen av neurotoxiska aggregat.

Det finns de som förespråkar Tau som den initierande faktorn i Alzheimer, och betonar att Tau- hyperfosforyleringen är mer förödande för nervceller och korrelerar närmare med graden av kognitiv försämring än A $\beta$  aggregering. Agnostiker tenderar snarare att se Tau och A $\beta$  som "partners-in-crime" då vissa studier pekar på ett ömsesidigt beroende mellan dem.

Tau-proteinet är inte lika utvärderat i klinik som A $\beta$ , även om intresset har ökat det senaste decenniet. Tau har även kvar att bevisa kliniska fördelar, vilket A $\beta$  har gjort. Däremot antar vi att intresset för Tau kommer att fortsätta öka, för närvarande återfinns både immunterapi och småmolekylära angreppssätt i klinisk utveckling. I ett framtida behandlingsparadigm anser vi att A $\beta$  och Tau snarare kan komplettera varandra genom att användas i olika stadier av sjukdomen, eller i kombination med varandra.

### **Riskfaktorer för att få Alzheimer**

Varför en individ får Alzheimer sjukdom är ännu inte helt klarlagt. På en övergripande nivå skiljer man mellan två typer av sjukdomen, Alzheimer som drabbar individer i tidig ålder (före 65 år) och den mer sporadiska formen som är förknippat med åldrande (efter 65 år).

Den tidiga typen har ett genetiskt inslag och är oftare en aggressiv form. Mindre än fem procent av alla fall är tidig, familjär Alzheimer sjukdom, cirka 10 procent av dessa fallen är kopplat till autosomala mutationer i APP eller generna som kodar enzymerna nödvändiga för klyvning av APP: presenilin1 (PSEN1) och presenilin2 (PSEN2). PSEN1 och PSEN2 är båda komponenter av gammasekretasenzymet.

Den sporadiska formen, med symptomdebut efter 65 års ålder, är den vanligare typen av Alzheimer. Ökad ålder i sig anses vara en riskfaktor för att få Alzheimer. Desto äldre vi blir, desto större blir sannolikheten att utveckla Alzheimers sjukdom.

Utöver ökad ålder anses den andra stora riskfaktorn vara kopplat till ett kolesterolbärande protein; apolipoprotein E (APOE). APOE bär någon av följande gentyper: APOE  $\epsilon$ 2 (APOE2), APOE  $\epsilon$ 3 (APOE3), och APOE  $\epsilon$ 4 (APOE4). Det är vetenskapligt känt att

gentyperna reglerar produktionen och avlägsningen av A $\beta$  på olika sätt. Personer som bär på APOE4 har högre risk att utveckla Alzheimers jämfört med de som bär på APOE3. Bärare av APOE2 har lägre risk att utveckla Alzheimers sjukdom. Ytterligare en möjlig förklaring till den ökade risken hos bärare av APOE4 är att APOE4 är mindre effektiv som transportör av lipider för synaptiskt underhåll. Den världsomfattande frekvensen av APOE2, APOE3, och APOE4 är 8, 78, och 14 procent (Liu et al., 2013).

### Diagnos – Ett nytt sätt att se på sjukdomen

I takt med att förståelsen för sjukdomen har ökat har det blivit uppenbart att Alzheimer bäst betraktas som ett kontinuum som sträcker sig över flera årtionden, och inte bara innefattar demensstadiet. *The National Institute on Aging och Alzheimer's Association (NIA-AA)* etablerade 2011 en arbetsgrupp med uppgiften att revidera kriterierna för diagnostisering av Alzheimers. Målet med revisionen var att uppmuntra industrin och samhället till tidigare intervention i sjukdomen. Tre olika stadier av sjukdomen är nu allmänt kända:

- **Preklinisk Alzheimers sjukdom** är den tidigare beskrivna diagnosen. Det är det pre-symptomatiska stadiet, där patologiska förändringar dock har uppstått. Det är mycket svårt att diagnostisera kognitivt normala patienter. Därför måste det diagnostiska kriteriet förlita sig på en ny och lättillgänglig biomarkör som kan möjliggöra screening av stora populationsgrupper.
- **Mild kognitiv störning på grund av Alzheimers sjukdom (MCI-AD)**. Vid detta stadie blir den kognitiva försämringen tydlig, men individen har inte utvecklat full demens ännu. Som vi var inne på tidigare är det ofta en försämring i närminnet som först uppträder. MCI-AD stadiet avgörs av uttryck av kognitiv störning inom olika domäner. Det ska dessutom vara en klinisk förändring gentemot tidigare stadie. Utmaningen med diagnostisering i detta stadie är att MCI kan ha flertalet olika orsaker och ofta förväxlas med vanlig ålderdomlig glömska.
- **Demens på grund av Alzheimers sjukdom** då patienten utvecklat demens. Symtomen blir tydligare och sjukdomen börjar märkbart påverka vardagsliv och livskvalitet. Även om absolut diagnosticering av Alzheimers endast kan göras vid obduktion, så är detta stadie enklast att diagnosticera, då de kliniska symtomen är markanta. Demens på grund av Alzheimers subkategoriseras som följande:
  - o Mild (MMSE-poäng mellan 21 - 26)
  - o Måttlig (MMSE-poäng mellan 10 - 20)
  - o Svår (MMSE-poäng under 10)

Alzheimers är för närvarande en underdiagnostiserad sjukdom. Enligt Datamonitor är diagnostiseringsfrekvensen endast 45 procent, och ännu lägre för sjukdomens tidigare stadier. De främsta orsakerna till det är:

- Brist på specialister inom geriatrik och neurologi gör diagnostiseringen starkt beroende av primärvårdspersonal
- Stigmatisering av sjukdomen gör att diagnostiseringar inom primärvården ej offentliggörs eller försummas
- En känsla hos läkare att inget kan göras – vilket leder till ett etiskt dilemma då, även om det skulle gå att diagnosticera sjukdomen tidigare, så finns det inte mycket att erbjuda till behandling idag

### Olika skalor används för att mäta kognitiva förändringar idag

**ADAS-Cog** (Alzheimer's Disease Assessment Scale) testet är ett av standardinstrumenten i kliniska studier av Alzheimers sjukdom, men används framförallt för diagnos av patienter i

senare skeden av sjukdomen. Testet har legat till grund för registrering av alla nuvarande godkända symtomlindrande läkemedel. Det är en uppsättning av 14 kognitiva funktioner som mäts, till exempel patientens förmåga att återkalla ord och förstå instruktioner. ADAS-Cog ger en summa poäng från 0 (ingen kognitiv nedsättning) till 90 (svår kognitiv nedsättning).

Andra kognitionsskalor är MMSE (Mini-Mental State Examination) och CDR-SB (The Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes).

**MMSE** är en uppsättning av 11 kognitiva funktioner som testas på patienten och där den totala poängen sträcker sig från 0 (svår kognitiv nedsättning) till 30 (ingen kognitiv nedsättning). En MMSE-poäng mellan >20 tolkas som mild demens, 10 - 19 moderat demens och <9 svår demens. MMSE anses vara mindre känslig för att upptäcka skillnader mellan behandling och placebo än ADAS-Cog, vår bedömning är att den snarare används vid inklusionskriterier i kliniska prövningar än som effektmått. Testet inkluderar bedömningar av minne, språk, praxis och orientering.

**CDR-SB** syftar till att mäta ökningen av demens över tid genom att titta på sex kategorier: minne, orientering, omdöme & problemlösning, samhällsfrågor, hem & hobby och personlig vård. CDR-SB sammanställs sedan till en summerad poäng. Testet baseras både på svar från patienter och vårdgivare och är det som myndigheter känner sig mest bekväma med när patienter med tidig Alzheimer utvärderas i studier.

När allt större fokus riktas mot sjukdomens tidigare faser, och att sjukdomen är att ses som ett kontinuum över tid, kan kognitionsskalor komma att få svårt att vara tillräckligt känsliga för att detektera effekt. Vi har sett exempel på framtagande av nya kompositsskalor i kliniska prövningar vid tidig Alzheimers sjukdom. Framförallt kommer biomarkörsperspektivet in i sammanhanget då de på ett mer objektivt sätt kan sätta diagnos och mäta effekt. Användning av biomarkörer har också blivit mer vedertaget i kliniska studier, men inom Alzheimers sjukdom har det ännu inte tillämpats som primärt effektmått.

### **Biomarkörer - Intensiv forskning pågår**

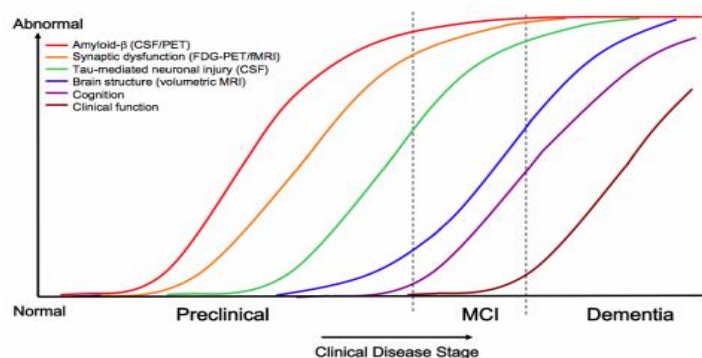
Biomarkörer är biologiska förändringar som objektivt kan mätas. Det används bland annat som ett kraftfullt verktyg för att kunna detektera sjukdomar tidigare, rekrytera mer homogena patientgrupper i kliniska prövningar, för att på ett objektivt sätt kunna mäta effekt av en terapi och för monitorering av ett sjukdomstillstånd. Det finns för närvarande fem etablerade biomarkörer inom Alzheimers vilka brukar delas in i två kategorier:

1. Mätningar av A $\beta$ -inlagringar i hjärnan
  - a. Kvantifiering av A $\beta$ 42 i ryggmärgsvätska (CSF). En låg nivå av A $\beta$ 42 i CSF indikerar att peptiden har bildat fibrillära inlagringar i hjärnan.
  - b. PET-avbildning av amyloider. Ger en avbildning av hjärnans A $\beta$ -inlagringar.
2. Mätningar av neurodegenerering
  - a. Kvantifiering av total Tau (t-Tau) och fosforylerat Tau (p-Tau) i CSF. Dessa molekyler frisätts från nervceller som ett resultat av neurodegenerering. Förhöjda nivåer överensstämmer således med Alzheimerpatologi.
  - b. FDG PET mäter synaptisk aktivitet. Alzheimerpatienter uppvisar minskat glukosupptag i specifika delar av hjärnan, vilket kan mätas av FDG PET. Desto större minskning desto större är den kognitiva nedsättningen.
  - c. Hjärnatrofi (volymförändringar) kan mätas med MR. Noterbart är dock att hjärnkrympning inte är specifikt för Alzheimers sjukdom.

Nedan är en reviderad (originalmodellen presenterades 2010) version av den hypotetiska modellen framtagen av Jack et al., (2013). Figuren illustrerar biomarkörernas abnormitet i

förhållande till Alzheimerpatologi. Tid anges på den horisontella axeln och biomarkörers abnormitet på den vertikala axeln.

### Hypotetisk modell av dynamiska biomarkörer av Alzheimers



Källa: Massachusetts Alzheimer's disease Research Centre

För tidig sjukdomsintervenering är biomarkörer avgörande vid Alzheimers sjukdom. Trots de etablerade biomarkörerna är de behäftade med svagheter. Vissa av dem kritiserar för att ha svag korrelation med den kliniska progressionen, dock kan de fortfarande vara bra biomarkörer i diagnostiskt syfte. För andra biomarkörer, som till exempel hjärnabbildning med hjälp av PET och vid prov av ryggmärgsvätska, rör det sig om komplicerade och svårinvasiva procedurer. Utveckling inom området pågår dock med full kraft.

En "helig graal" i utvecklingen av Alzheimerbiomarkörer är blodbiomarkörer. Kostnadseffektiva blodprov är troligen nödvändigt för att massscreening för neurodegenerativa sjukdomar på stora populationer ska bli aktuell. Blodprov har flera fördelar gentemot ryggmärgsvätska då det har högre tillgänglighet och är mindre invasivt. Det har dock visat sig svårt att utveckla pålitliga blodbiomarkörer eftersom:

- Blodomloppet är, tvärtom ryggmärgsvätska, inte direkt kopplat till hjärnan och endast en bråkdel av hjärnproteinerna når blodet.
- Proteaser och enzymer kommer att bryta ner hjärnproteiner och snabbt avlägsna dem. Därav kan det finnas en svag korrelation mellan hjärnproteiner som återfinns i blodet och i hjärnpatologin.

De plasmabiomarkörer som trots utmaningarna framhävs är, återigen A $\beta$  (lägre A $\beta$ -plasmanivåer indikerar för förändringar i hjärnpatologin), Tau (ökade Tau-plasmanivåer indikerar för förändring i hjärnpatologin) och neurofilament light protein (NfL). Plasmabiomarkörer befinner sig idag i klinisk utveckling, med flera framsteg bara under 2019 med både Tau-plasma- och inte minst A $\beta$ -plasmamarkörer.

NfL är ett protein som vid skada frigörs från axonerna, sprider sig in i ryggmärgsvätskan och slutligen också in i blodet. Stigande nivåer av NfL i CSF och blodet har visat sig korrelera. Eftersom stigande NfL-plasmakoncentrationer inte är ett särdrag specifikt för Alzheimers, utan även andra neurodegenerativa sjukdomar, är det en lovande biomarkör för ett första screeningtest för patienter som börjar visa kognitiv försämring. Ett sådant test skulle demonstrera att symptomen sannolikt är resultat av den underliggande, neurodegenerativa hjärnpatologin.

Utöver A $\beta$ , Tau och NfL är neurogranin en biomarkör som vi anser är intressant, detta då den är en markör för synaptisk funktion vilket anses vara kopplat till klinisk progression. Eftersom vi tycker att Alzstainplattformen är ett lovande angreppssätt för att gå in preventivt är, inte minst, den blodbaserade biomarkörsutvecklingen viktig att bevaka. Vidare ska betonas att AlzeCure, trots att de är ett läkemedelutvecklingsbolag, har Henrik Zetterberg

som en av sina vetenskapliga rådgivare. Henrik Zetterberg har världsledande kompetens inom biomarkörsområdet inom Alzheimers sjukdom och är professor vid Göteborgs universitet i neurokemi. Vi är uppmuntrande av detta, och ser det som en riskminimerande åtgärd att ha denna resurs nära till hands. Detta då det kan inte nog betonas hur viktigt det är att terapi- och diagnostikområden utvecklas i symbios för att erbjuda rätt patientgrupp effektiva läkemedel.

## Ett skriande behov att få fram effektivare läkemedel.

### Samhällsekonomiska kostnader

Att räkna på den samhällsekonomiska bördan blir allt viktigare när man i högre utsträckning talar om att bedriva en värdebaserad vård. Att kunna visa på betydande samhällsekonomi för en terapi skapar betydande incitament för ersättningssystemen. Utmaningen ligger i att visa på vad man ska räkna på i den samhällsekonomiska nyttan, vilket är det som slutligen styr vad en terapi kan komma att kosta.

Ser man till till förlorade friska år är DALY's ett vanligt mått. Det står för Disability-Adjusted Life Years och utgörs av summan av antal år med nedsatthet till följd av sjukdomen och summan av antal år av förtid död. DALY's indikerar att Alzheimer är en sjukdom med stor samhällslik börd, inte bara för patienten utan även för anhöriga, vårdgivare och vårdsystemet. Mot slutet av sjukdomens livslängd, när individen befinner sig i stadiet svår Alzheimer sjukdom, är patienten helt beroende av stöd från anhöriga och vårdgivare för att klara de mest grundläggande behoven.

Trenden i ökad börd har ökat snabbare för Alzheimer än för många andra sjukdomar; baserat på DALYs har Alzheimer gått från att vara den 12:e sjukdomen med högst börd år 1990 till den sjätte sjukdomen med högst börd år 2016 i USA.

Ser man till vad utbetalningarna från sjukförsäkringssystemen och privata utlägg uppgick till enbart i USA väntas det öka från nuvarande nivåer på 290 miljarder USD till över 1,1 biljon USD år 2050. Det är en dramatisk kostnadsökningstakt, och inkluderar en kraftig ökning både för de offentliga- och privata ersättningssystemen.

### Sjukdomsmodifierande behandling skulle kunna innebära enorma besparingar

En behandling som kan förhindra, upphöra/bota eller bromsa sjukdomsförloppet skulle kunna innebära enorma samhällsekonomiska besparingar och bli enormt värdefullt för alla många miljoner patienter och dess anhöriga. Alzheimer's Association (USA) har gjort en beräkning baserat på hur en hypotetisk behandling som blir tillgänglig från 2025 och fördröjer utvecklandet av Alzheimer med fem år påverkar det totala antalet individer med Alzheimer samt kostnadsbesparingarna i USA.

#### Ett hypotetiskt scenario hur en sjukdomsmodifierande behandling skulle kunna bespara liv och kostnader



Figureerna ovan visar hur prevalens- och kostnadsutvecklingen påverkas i USA om det skulle finnas en terapi tillgänglig år 2025 som fördröjer utvecklingen av sjukdomen med fem år. År 2050 skulle i så fall prevalensen i USA gå ner med 5,7 miljoner individer jämfört med vad den nuvarande utvecklingen pekar mot. Sjukersättningskostnaderna skulle minska med 367 miljarder dollar. Noterbart är också hur effekten blir påtaglig redan de första åren efter att terapin blir tillgänglig.

Källa: Alzheimer's Association: Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease - How a Treatment by 2025 Saves Lives and Dollars

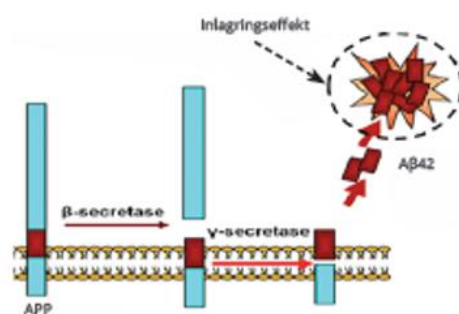
## Alzstatinkandidaterna – I tidig utveckling men med stor potential

### Vetenskaplig rational

För att förstå Alzstatins verkningsmekanism är det centralt att förstå hur A $\beta$  och specifikt A $\beta$ 40 och A $\beta$ 42 bildas i hjärnan. Som nämndes tidigare klyvs A $\beta$  ut ur proteinet APP (Amyloid Precursor Protein) genom enzymen BACE1 (Beta Amyloid Cleavage Enzyme 1/Betasekretas) och Gammasekretas. Klyvningen sker sekventiellt:

1. Först klyver BACE1 APP och genererar ett 99 aminosyrefragment (C99) i cellmembranet
2. I nästa steg tar Gammasekretas vid och katalyserar stegvis klyvning av C99 i transmembranet:
  - a.  $\epsilon$ -klyvningen släpper den intracellulära delen av C99, kvar blir A $\beta$ 48 eller A $\beta$ 49
  - b. I nästa steg sker  $\zeta$ -klyvning och  $\gamma$ -klyvning, detta sker stegvis och genererar A $\beta$ 40 och A $\beta$ 42

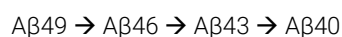
### APP klyvs till A $\beta$



Källa: Alzecure Pharma

Det har gjorts studier som har förklarat 'produktionslinjen' för när slutprodukten blir A $\beta$ 40 eller A $\beta$ 42:

Om  $\epsilon$ -klyvningen sker mellan aminosyrorna Leu49 och Val50 kommer A $\beta$ 40 att bildas genom fyra klyvningscykler:



Om  $\epsilon$ -klyvningen sker mellan aminosyrorna Thr48 och Leu49 kommer A $\beta$ 42 att bildas genom tre klyvningscykler:



Gammasekretas har påvisats ha en stark genetisk koppling till Alzheimer. Den katalytiska subenheten av gammasekretas, Presenlin (PS), kodas av generna PSEN1 och PSEN2. Mutationer i dessa gener kan orsaka en rask produktion av A $\beta$ 42 vilket ger upphov till tidig, familjär form av Alzheimer. I PSEN1 har över 180 mutationer upptäckts som har orsakat familjär Alzheimers sjukdom, detta gör det till den i särklass vanligaste genetiska orsaken till denna tidiga form av sjukdomen. Detta har lett till att gammasekretas har varit en terapeutisk relevant målklass.



### Lärdomar med Gammasekretashämmare

Gammasekretashämmare rönt stor uppmärksamhet under det första decenniet på 2000-talet, då flera sådana befann sig i kliniska studier. Två av de mer uppmärksammade gammasekretashämmarna var **Semagacestat** (Eli Lilly & Co) och **Avagacestat** (Bristol-Myers Squibb). De befann sig i klinisk fas II (avagacestat) och fas III (semagacestat), utvärderades på flera hundra patienter när de avbröts. I deras fas II-studier utvärderades säkerhet och tolererbarhet i första hand på Mild till Måttlig alzheimerpatienter:

- Hudrelaterade biverkningar observerades, såsom hudutslag, observationer om ändrad hårfärg, kliande hud och även icke-melanomhudcancer.
- Även gastrointestinala sidoeffekter (till exempel illamående, diarré) rapporterades, vilket var en vanlig orsak till avhopp i Semagacestats fas II-studie
- Avseende sekundära effektvariabler på kognition och funktion kunde ingen skillnad ses mellan behandlingsarmarna gentemot placebo i Semagacestats fall, för Avagacestat sågs till och med en trend till försämrad kognition jämfört med placebo i en av deras fas II-studier
- Analys gjord på ryggmärgsvätska visade endast på en liten reduktion av amyloid efter aktiv behandling med Avagacestat

Efter fas II-studierna togs beslut under 2012 om att avbryta all vidare utveckling med avagacestat. Trots de inkonsekventa och tveksamma resultaten i fas II gick däremot semagacestat vidare till ett omfattande fas III-program. Potentialen för sjukdomsmodifierande inom Alzheimers sjukdom var redan då ordentligt stor, varför man kan tro att det appellerade till Eli Lilly att pröva denna substans under större och längre studier.

Semagacestats fas III-program innefattade två studier med totalt över 3 000 Alzheimerpatienter. Det primära syftet var att utvärdera kognition baserat på ADAS-Cog. Båda dessa studier stoppades under 2011 då man såg en ökad risk för hudcancer och infektion samt bristande effekt på kognition. Vad gäller de senare sågs inte bara en bristande effekt, patienterna i de behandlade grupperna uppvisade en försämring i kognition än i placebo.

Verkningsmekanismen med gammasekretashämmare är att de blockerar hela enzymets funktion. För att förstå de sidoeffekter och brist på effekt som uppkom i samband med gammasekretashämmare, samt de lärdomar som togs vidare, måste man djupare förstå gammasekretasenzymet. Det är ett promiskuöst proteas, som utöver APP tros klyva mer än 90 olika substrat. Ett sådant är Notch-receptorn och genom att hämma Notchsignalering tros det vara förklaringen till de ovälkomna sidoeffekter, till exempel de hudrelaterade biverkningarna och försämring i kognition. Studier har också kommit fram till att det är på det specifika sätt som gammasekretashämmare klyver APP som påverkar vissa signalvägar som är kritiska för neuronal funktion (Weissmiller et al., 2015). Verkningsmekanismen för att gå mot gammasekretas verkar med andra ord vara av stor betydelse. Det är här gammasekretasmodulerare istället kommer in i bilden.

### Alzstatinkandidaterna – modulerar istället för att hämma

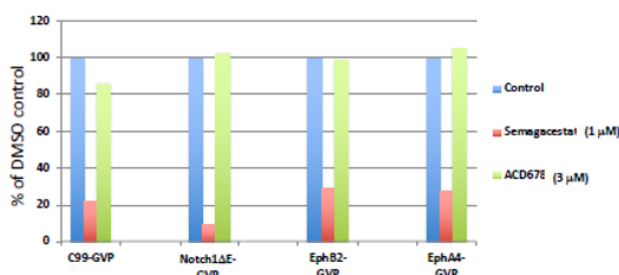
De lärdomar som främst har dragits av gammasekretashämmare är:

- Vid gammasekretas som målklass är det viktigt att kunna påverka APP-signaleringen och samtidigt bespara annan substratsignalering, till exempel Notchsignalering

- APP-signalerings ska moduleras så att produktionen av A $\beta$ 42 går ner, dock utan att påverka totalmängden A $\beta$

Detta är just vad Alzstatinkandidaterna syftar till att göra. Dessa läkemedelskandidater har i prekliniska studier kunnat modulera klyvningen av APP utan att påverka annan gammasekretassignalering, som t.ex. Notch.

#### Alzstatin: Påverkan på gammasekretas-substrat

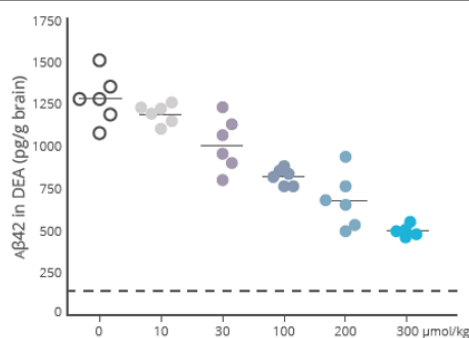


Figuren åskådliggör hur en av Alzstatinkandidaterna, i prekliniska studier, har samma påverkan på fyra gammasekretas-substrat som i kontrollgruppen. Detta till skillnad mot semagacestat (en gammasekretashämmare).

Källa: Alzecure Pharma

Vidare påverkar inte Alzstatinkandidaterna totalmängden av A $\beta$ . De modulerar istället APP-klyvningen på ett elegant sätt, så att produktionen av A $\beta$ 40 och A $\beta$ 42 minskar, och A $\beta$ 37 och A $\beta$ 38 i motsvarande grad ökar. I prekliniska studier har kandidaten ACD679 kunnat visa på att modulera A $\beta$  produktionen och minska A $\beta$ 42 bildandet med över 50 procent.

#### ACD679 sänker nivåerna av A $\beta$ 42 med över 50 procent i djurmodell



Källa: Alzecure Pharma

Eftersom totalmängden av A $\beta$  inte ändras med Alzstatinkandidaterna är det relevant att förstå de olika längderna av peptiden. Det finns ett stort vetenskapligt belägg för att de amyloida plackerna som ses i en Alzheimerhjärna består av en kärna av främst A $\beta$ 42. Det är alltså de sista aminosyror som orsakar dess klibbiga struktur och tenderar att lättvindigt felveck sig och bilda de toxiska aggregaten. Externa data har kunnat visa i djurmodeller, transgena möss, att A $\beta$ -deposition och plackdensitet reduceras om nivåerna av A $\beta$ 40 och A $\beta$ 42 sänks och nivåerna av A $\beta$ 37 och A $\beta$ 38 på motsvarande sätt ökar (Kounnas et al., 2010). Alzecures egna data, vilket har presenterats vid internationella konferenser, visar också på att A $\beta$ 37 och A $\beta$ 38 har en blockerande effekt på A $\beta$ 42 aggregering. Vi tolkar det som att dessa peptidlängder (A $\beta$ 37 och A $\beta$ 38) kan till och med ha en nervskyddande effekt. Sammanfattningsvis leder detta, enligt vår mening, till kraftfulla argument för gammasekretasmodulerares verkningsmekanism som potential för att uppnå sjukdomsmodifikation i Alzheimer.

Alzecures approach med gammasekretasmodulerare och dess omvandling av 'ont' (A $\beta$ 42) till 'gott' (A $\beta$ 37 och A $\beta$ 38) kan liknas vid de statiner som tas förebyggande av individer som löper ökad risk för att få kardiovaskulära sjukdomar. Det statiner gör i kardiovaskulära sammanhang är, något förenklat, att omvandla kvoten mellan det onda- (LDL) och det goda (HDL) kolesterolet. Och hur vad då namnet på Alzecures sjukdomsmodifierande projektplattform? Jo, Alzstatin.

### Utvecklingsstatus

Utav Alzstatinkandidaterna har ACD679 och ACD680 kommit längst i utveckling. ACD679 befinner sig i pågående preklinisk fas, och genomgår för närvarande ett extensivt säkerhetspaket för att säkerställa en så potent och säker läkemedelskandidat som möjligt. Parallellt med detta arbetar även bolaget med backupkandidater, till exempel ACD680, för att kunna ges de bästa förutsättningarna att ta den mest lämpade läkemedelskandidaten vidare i utveckling.

Då Alzheimer är en sjukdom med ett massivt medicinskt behov är det inte ovanligt att läkemedelskandidater prövas direkt på patienter när den går in i klinik. Det återstår att se huruvida detta kan bli fallet för Alzstatinkandidaterna. För att utvärdera Alzstatinkandidaternas säkerhet, tolererbarhet och farmakodynamik kan det var logiskt att först utvärdera på friska individer för att sedan gå över till patienter inom ramen för ett fas I/II-program.

Vidare är det viktigt att utvärdera aktivitet hos målmarkören, så kallad 'target 'engagement'. Detta kan man göra till exempel genom att mäta A $\beta$ 42-nivåer i ryggmäragsvätska. Dosnivåer är en annan viktig aspekt att utvärdera i de tidiga faserna.

Avseende säkerhet handlar det mer specifikt om att Alzstatinkandidaterna bekräftar sin verkningsmekanism som gammasekretasmodulerare genom att inte orsaka biverkningar som är kopplat till annan substratklyvning, till exempel Notchsignalering.

I mitten- och de senare faserna krävs större studier på tusentals patienter för att tydligare utvärdera effekt. Detta ligger längre fram i tiden. Regulatoriskt sett finns det flera olika vägar att ta till marknaden. På grund av det medicinska behovet kan man beviljas så kallat 'fast track designation' och få något av ett snabbspår till marknaden. Detta behöver inte enbart vara till fördel då man också kan gå miste om viktiga data och kunskap om substansen. Oavsett så återstår det flera år av långa studier och regulatoriskt förfarande, och AlzeCure är också beroende av att ingå partnerskap med en större läkemedelsaktör. Detta är något vi utvecklar närmare i projekttestimatavsnittet.

På ytterligare längre sikt kan en annan, värdehöjande åtgärd vara att initiera preventionsbehandling inom Alzheimers sjukdom. Vi menar att det skulle kunna vara relevant för Alzstatinkandidaterna vars verkningsmekanism är att få ner produktionen av A $\beta$ 42 utan att minska totalmängden av A $\beta$ . Det småmolekylära angreppssättet gör det också till en relevant kandidat för preventionsbehandling. Sådana studier omfattar dock många patienter och studier som pågår över flera år.

### Patentsituation

AlzeCure har patent relaterade till Alzstatinprojekten inom området gammasekretasmodulatorer. Den patentfamilj som det är kopplat till omfattar 22 patent på den europeiska marknaden, tre patent i Kina, två patent i USA och två patent i Japan. Löptiden för denna patentfamilj sträcker sig fram till 2034.

## Marknadsmöjligheter och estimat inom Alzstatin

### Det medicinska behovet med stort M

Den ökande prevalensen, dödligheten och den skenande samhällsekonomiska bördan belyser det enorma medicinska behov som råder för denna stora och förödande sjukdom. Även om stora framsteg har skett i forskningen och i förståelsen för sjukdomen väntar samhället på det första läkemedlet som kan påverka sjukdomsförloppet. Dagens behandling inriktar sig, som nämndes ovan på att lindra symptomen.

Mot bakgrund av de enorma medicinska behoven och de miljontals som drabbas av Alzheimers sjukdom är försäljningsförväntningarna på de läkemedel som kan påverka sjukdomsförloppet enormt höga. Nedan visas en försäljningsprognos från 2018 för aducanumab, en av de A $\beta$  immunterapier som har kommit längst i klinisk utveckling. Som framgår av figuren spår analytiker att försäljningen efter bara några år på marknaden kan nå en årlig försäljning om cirka 20 miljarder USD.

| Aducanumab - Analytikerskonsensus för försäljning* |       |       |        |        |        |
|----------------------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 2020                                               | 2021  | 2022  | 2023   | 2024   | 2025   |
| 1.610                                              | 4.554 | 8.044 | 11.052 | 14.553 | 17.276 |

\* I miljarder USD

Källa: Bloomberg, Redeye Research

### Sjukdomsmodifierande pipeline

Under 2000-talet har det satsats enorma resurser från läkemedelsindustrin i att få fram nya och effektivare läkemedel inom Alzheimer. Det har länge setts som 'den heliga graalen' inom hela läkemedelsindustrin att få fram ett sjukdomsmodifierande läkemedel. Trots att många bolag inom 'Big Pharma' är starkt engagerade i utvecklingen av sjukdomsmodifierande behandling, har också de många bakslagen under senare år tunnat ut den kliniska pipeline, speciellt inom vissa läkemedelstyper.

Det finns flera approacher för att påverka sjukdomsförloppet och det går att dela in dessa på olika sätt. Vi har dock valt att fokusera på de två angreppssätt som vi anser har rönt störst uppmärksamhet i utvecklingen av sjukdomsmodifierande behandling och som vi anser är mest relevant utifrån ett Alzecureperspektiv. Båda dessa går mot A $\beta$  som målprotein:

- Minska A $\beta$ -produktionen
- Avlägsning av A $\beta$  i hjärnan

#### Minska A $\beta$ -produktionen – vägen ligger öppen för nästa generations småmolekyler

Vi var inne på i tidigare avsnitt hur A $\beta$  klyvs ut ur APP proteinet genom enzymerna Beta- och Gammasekretas. Därav har intresset för att hämma dessa enzym för att därigenom minska A $\beta$ -produktionen varit en intressant målklass. Dessa är och har varit främst småmolekylära läkemedel vilket oftast är med oral administration.

Den verkningsmekanism där man har helt hämmat något av dessa enzym har gått under benämningen BACE- eller Gammasekretashämmare. De kliniska bakslagen har varit 100%-ig och det har även setts oönskade biverkningar i flera fall. Vi berörde detta i tidigare sektion med två gammasekretashämmare (avagacestat och semagacestat). I nuläget känner vi inte till någon Gamma- eller BACE-hämmare som befinner sig i aktiv klinisk utveckling.

## Lista över avbrutna studier - Gamma- och Betasekretas

| Läkemedel    | Bolag                          | Läkemedelstyp | Target              | Administration | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|--------------------------------|---------------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Avagacestat  | Bristol-Myers Squibb Company   | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | GSI som fick avbrytas 2012 (se tidigare stycke om GSI)<br>GSM men drevs inte vidare på grund av inte tillräckligt hög säkerhetsmarginal. Eftersom man såg en minskning i CSF på Aβ39, Aβ40 och Aβ42 konkluderar studien på friska frivilliga att GSM som är säkra och tolerabla är värt att studera närmare i Alzheimer.                                                              |
| BMS-932481   | Bristol-Myers Squibb Company   | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| E2212        | Eisai Co., Ltd.                | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | Finns inte med över Eisai's pipeline längre. Visade sig vara vältolererad i en fas I-studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ELND-006     | Perrigo Company PLC            | Småmolekyl    | Gammasekretas       | N/A            | GSI, avbruten på grund av oönskade biverkningar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| EVP-0962     | FORUM Pharmaceuticals, Inc.    | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | En GSM som verkade ha för dåliga läkemedelsegenskaper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Flurizan     | Myrexia, Inc.                  | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | En NSAIDs (går in under GSM) med strukturellt samma egenskaper som ibuprofen (alvedon). Befann sig så långt som i fas 3-studier men där ingen effekt kunde ses mellan aktiv arm och placebo. Efteranalys har konkluderat att bristen på effekt kan ha berott på dess svaga farmakodynamiska egenskaper vilket medförde en dålig passage av läkemedlet in i hjärnan                    |
| NIC5-15      | Humanetics Corporation         | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | En naturlig molekyl med GSM egenskaper. Ingen aktiv utveckling pågår såvitt vi känner till                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Nirogacestat | SpringWorks Therapeutics, Inc. | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | En GSM som inte har någon aktiv utveckling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| PF-06648671  | Pfizer Inc.                    | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | GSM, verkar ha lagts ner i samband med att Pfizer la ner sin division inom neurologi. Molekylen har genomgått flera fas I-studier där den har varit sig vara säker, tolerabel samtidigt som den på ett dosberoende sätt minskar nivåerna av Aβ40 och Aβ42 i ryggsärvsvätska.                                                                                                          |
| PF-5212362   | Pfizer Inc.                    | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | GSI, okänt vad som händer med utvecklingen av denna efter fusionen mellan Pfizer och Wyeth                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Semagacestat | Eli Lilly & Company            | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | GSI som fick avbrytas 2011 (se tidigare stycke om GSI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| SPI-1865     | Satori Pharmaceuticals, Inc.   | Småmolekyl    | Gammasekretas       | Oral           | GSM som fick läggas ner på grund av säkerhetsproblem med läkemedelskandidaten i preklinisk fas, detta enligt FierceBiotech                                                                                                                                                                                                                                                            |
| AZD3839      | AstraZeneca PLC                | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Okänd utgång, verkar inte drivas något aktivt utvecklingsprogram                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CNP520       | Novartis AG                    | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Utvärderades i preventionssyfte. Programmet avbröts 2019 då man såg en kognitiv försämring i den aktiva armen                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Elenbecestat | Eisai Co., Ltd.                | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Befann sig i fas III-studier när det avbröts på grund av en oförderlig 'risk/benefit' profil. Ingen försämring av kognition sågs i den aktiva armen (som i fallet med CNP520, JNJ-54861911 och Verubecestat), men ej heller någon förbättring. Patienter i den aktiva armen hade större grad av viktneigång, hudutslag och oönskade neuropsykiatriska effekter.                       |
| JNJ-54861911 | Johnson & Johnson              | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Visade sig ha en negativ effekt på kognition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lanabecestat | AstraZeneca PLC                | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Befann sig i fas III-studier när den avbröts på grund av brist på effekt. Efteranalys på biomarkörer visade på 'target engagement', till exempel att den reducerade nivåerna av Aβ40 och Aβ42 i ryggsärvsvätska. Detta skulle kunna tyda på att det snarare var fel patientgrupp (för många patienter med för långt fortskriden sjukdom) som resulterade i bristen på klinisk effekt. |
| LY2811376    | Eli Lilly & Company            | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Finns inte längre med i Eli Lilly's pipeline.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| LY2886721    | Eli Lilly & Company            | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Den första BACE-hämmaren att nå till fas II-studier. Avbröts 2013 på grund av abnormala levervärden                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| LY3202626    | Eli Lilly & Company            | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Utvärderades bland annat i en fas II-studie tillsammans med en antikropp (Donanemab). Eli Lilly avbröt BACE-armen av den studien i 2018.                                                                                                                                                                                                                                              |
| PF-05297909  | Pfizer Inc.                    | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Pfizer avbröt utvecklingen 2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| RG7129       | Roche Holding AG               | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | N/A            | Roche avbröt utvecklingen under 2013 men utan någon officiell förklaring                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Verubecestat | Merck & Co., Inc.              | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | Oral           | Visade sig ha en negativ effekt på kognition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| VTP-37948    | Allergan plc                   | Småmolekyl    | Betasekretashämmare | N/A            | Hudreaktioner upptäcktes i en fas I-studie vilket stoppade fortsatt utveckling                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Listan gör inte anspråk på att vara heltäckande

GSI - Gammasekretase Inhibitor (Hämmare)

GSM - Gammasekretase Modulator (Modulerare)

Källa: Alzforum, Biomedtracker, clinicaltrials.gov, bolagssidor, Pubmed, Redeye Research

Figuren ovan kan verka avskräckande. Det är dock främst Beta- och Gammasekretashämmare som utgör denna lista. Vad gäller specifikt gammasekretasmodulerare som har varit under utveckling har dessa blandat och gett. Flera av dem har prövats i kliniska studier. Ingen har, såvitt vi känner till, tagit sig till fas II. Undantaget är Flurizan som egentligen är av läkemedelstypen NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) men vars funktion även ska modulera gammasekretas. Av listan ovan verkar det främst vara tre orsaker till att GSM-molekyler har avbrutits:

- Säkerhetsproblem eller inte tillräckligt god säkerhetsmarginal (Ex: BMS-932482, SPI-1865)
- Inte tillräckligt goda läkemedels-/farmakodynamiska egenskaper (Ex: EVP-0962, Flurizan och vi skulle tro att så även var fallet med NIC5-15)
- Strategiska skäl (Ex: PF-06648671)

Utav de GSM ovan är vi mest uppmuntrade över datan med PF-06648671 (Pfizer) som i flera fas I-studier har kunnat visa på både bra farmakodynamik, säkerhet och 'target engagement', det vill säga att man ser en aktivitet på målmarkören, Aβ i detta fall. Dessa aspekter – farmakodynamik, säkerhet & tolererbarhet och 'target engagement' kommer bli mycket viktigt för Alzecure att demonstrera i de inledande kliniska studierna med Alzstatin.

Trots att vi inte är medvetna om i nuläget något aktivt kliniskt program på en Alzheimerpopulation är det småmolekyler, i synnerhet gammasekretasmodulerare, som strävar efter att minska produktionen av Aβ42 som vi anser kan bli Alzstatinkandidaternas viktigaste konkurrenter på sikt. De många bakslagen till trots så fortsätter denna läkemedelsklass att röna intresse - inom akademisk forskning, preklinisk utveckling och i preventionssyfte:

- Nyligen publicerades en vetenskaplig artikel (Zhao et al., 2020) från Rensselaer Polytechnique Institute om en ny typ av gammasekretashämmare men som undviker att klyva andra substrat genom att blockera klyvningssiten på ett prekursor protein som enzymet behöver binda till för att bilda A $\beta$ , detta istället för att blockera själva gammaenzymet
- BACE-hämmare fortsätter att utvärderas i preventionssyfte – med bevekelsegrunden att flera av de misslyckade studierna kan ha utvärderats på patienter med alltför långt gången sjukdom
- Förutom Alzecure känner vi till ett amerikanskt, privatägt biotechbolag; Neurogenetic Pharmaceuticals som också utvecklar gammasekretasmodulerare. Deras ledande substans, NGP 555 befinner sig i tidig utveckling och har visat sig vara säker och tolerabel i en fas I-studie och med dosberoende plasmanivåer.

Vi menar att det fortsatta intresset för småmolekyler som kan minska A $\beta$ -produktionen är logiskt, tack vare den starka genetiska kopplingen till gammasekretas och den kliniska evidensen med A $\beta$ . Det är, enligt oss, viktigt att förstå historien med småmolekylära läkemedel och att varje substans står på egna ben. Vi anser att denna läkemedelsgrupp tar små, evolutionära steg för att få fram läkemedelskandidater med goda farmakodynamiska egenskaper, har bra 'target engagement', är säkra och tolerabla i terapeutiskt relevanta doser och inte minst, utvärderas på rätt patientgrupp (på tidiga Alzheimerpatienter eller i preventionssyfte). Då är förutsättningarna enligt vår mening också goda att påvisa klinisk effekt i större studier.

### **A $\beta$ -avlägsning i hjärnan – Resultat med immunterapier stärker amyloid-hypotesen**

A $\beta$ -immunterapier hör till de läkemedelsgrupper som har rönt absolut störst intresse inom sjukdomsmodifierande behandling vid Alzheimer. Verkningsmekanismen med A $\beta$ -immunterapier är antikroppsmedierad avlägsning av A $\beta$ -inlagringar i hjärnan, oftast skiljer man mellan passiva (rekombinant monoklonala antikroppar) och aktiva immunterapier (till exempel vacciner).

Passiva A $\beta$ -immunterapier är den grupp som har kommit längst i den kliniska utvecklingen. Bakslagen har även här varit många. Vi anser dock att det är viktigt att belysa denna data, då det är den enda läkemedelsgrupp hittills som har påvisat effekt genom minskad försämring av kognition och funktion genom att gå mot målprotein A $\beta$ . Detta anser vi stärker den amyloida-hypotesen och även ger kliniskt stöd för nya, first-in-class småmolekylära läkemedel som verkar genom att minska produktionen av A $\beta$ .

#### ***Aducanumab***

Aducanumab är en monoklonal human IgG1-antikropp med affinitet i första hand till A $\beta$  fibriller men också oligomerer, där den senare har fått ökat stöd för att anses vara de neurotoxiska aggregaten. Den har låg eller ingen affinitet till monomeret A $\beta$ .

För de som befinner sig i Alzheimercommunityt kan det knappast ha undgått någon den uppståndelse som var kring aducanumab (Biogen/Eisai) under 2019. Aducanumab befann sig i två stora fas III-studier efter att tidigare ha presenterat lovande resultat i en större fas Ib-studie och där Biogen sedermera kunde hoppa över fas II genom ett Fast Track förfarande. I mars 2019 avbröts fas III-studierna på grund av att en oberoende övervakningskommitté sett det som osannolikt att studierna skulle uppnå sitt primära mål. Projektet lades därmed ner. Sex månader senare, oktober 2019, återuppväcktes projektet då nya uppföljningsdata visat på positiva effekter i en av studierna (EMERGE). Vidare ansågs det att en subgrupp i den andra studien (ENGAGE), baserat på efteranalys av Biogen, gav stöd för de positiva data i EMERGE.

Fördjupade analyser kunde visa att EMERGE ledde till en minskning i klinisk försämring baserat på CDR-SB med knappt 25 procent jämfört med placebo.

### Aducanumab: Primärt effektergebnat från EMERGE

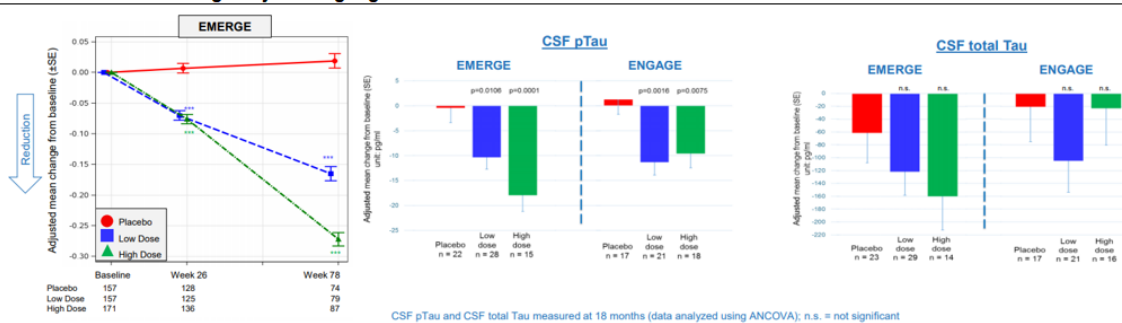
|               | ITT Population                                  |                      | OTC Population                                  |                      |
|---------------|-------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
|               | % Reduction vs. Placebo <sup>a</sup><br>p-value |                      | % Reduction vs. Placebo <sup>a</sup><br>p-value |                      |
|               | Low dose<br>(N=543)                             | High dose<br>(N=547) | Low dose<br>(N=329)                             | High dose<br>(N=340) |
| <b>CDR-SB</b> | <b>-14%</b><br>0.117                            | <b>-23%</b><br>0.010 | <b>-16%</b><br>0.134                            | <b>-23%</b><br>0.031 |

<sup>a</sup>: difference in change from baseline vs. placebo at Week 78. Negative percentage means less decline in the treated arm.  
N: numbers of randomized and dosed subjects that were included in the analysis. Placebo = 548 (ITT) and 313 (OTC).

Figuren visar primärt effektergebnat med aducanumab i den avbrutna fas III-studien med aducanumab (EMERGE)  
Källa: Biogen Q3'19 presentation

Detta stöddes också av att man såg effekt baserat på minskad amyloidinlagring och förändring på biomarkörer i ryggmärgsvätska.

### Aducanumab: Förändring i amyloidinlagring



Den vänstra figuren visar snittförändring i amyloidinlagring i hjärnan över tid från EMERGE-studien. De högra figurerna visar snittförändring baserat på biomarkörer från både EMERGE- och ENGAGE-studien  
Källa: Biogen Q3'19 presentation

Förklaringen till de olika utfallen i den oberoende- och de fördjupade analyserna efter att studierna avbröts förklarar Biogen med att:

- I de fördjupade analyserna fanns tillgång till ett större dataset
- Ytterligare data blev tillgängligt först efter att studierna avbröts
- De olika resultaten i EMERGE och ENGAGE studien förklaras av att det gjordes ett protokolltillägg i studiedesignen som tillät APOE4-bärare att bli exponerad för högsta dos. Då ENGAGE studien började en månad tidigare blev det ett färre antal patienter i den studien som blev exponerade för högst dos under tillräckligt lång tid

Att stoppa fas III-studierna var alltså ett misstag enligt Biogen. Biogen planerar, efter att ha fört dialog med FDA, att ansöka om ett marknadsgodkännande för aducanumab, en så kallad BLA (Biologics License Application). Om FDA godkänner deras BLA på det befintliga dataunderlaget skulle denna anti-A $\beta$ -immunoterapi kunna vara ute på marknaden under 2021 enligt vår bedömning. Detta skulle i så fall bli den första sjukdomsmodifierande produkten på marknaden. Det skulle också vara unikt att ett läkemedel blev godkänt på endast en, och dessutom avbruten fas III-studie.

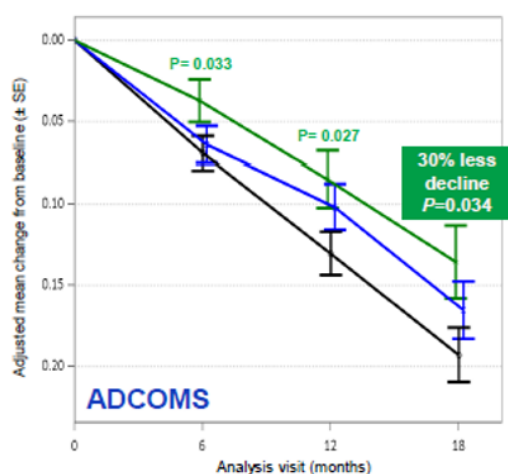


**BAN2401**

BAN2401 (Eisai/Biogen) är, precis som aducanumab, en passiv immunterapi som befinner sig i en bekräftande fas III-studie och där resultat väntas under 2022. BAN2401, ursprungligen framtagen av det svenska bolaget Bioarctic, är en humaniserad, monoklonal IgG1-antikropp med affinitet i första hand till Aβ-protofibriller/oligomerer, vilket alltså anses vara de neurotoxiska aggregaten. Antikroppen har 10 – 15 högre affinitet till protofibriller/oligomerer än till fibriller, och över 1000 gånger högre affinitet än till monomert Aβ.

I fas IIb-studien på 856 patienter med tidig Alzheimer sjukdom kunde Eisai rapportera om en statistisk signifikant förändring i minskad försämring av kognition. Detta baserades på kompositskalan ADCOMS vilken är uppbyggd på de etablerade mätmetoderna; ADAS-Cog, CDR-SB och MMSE.

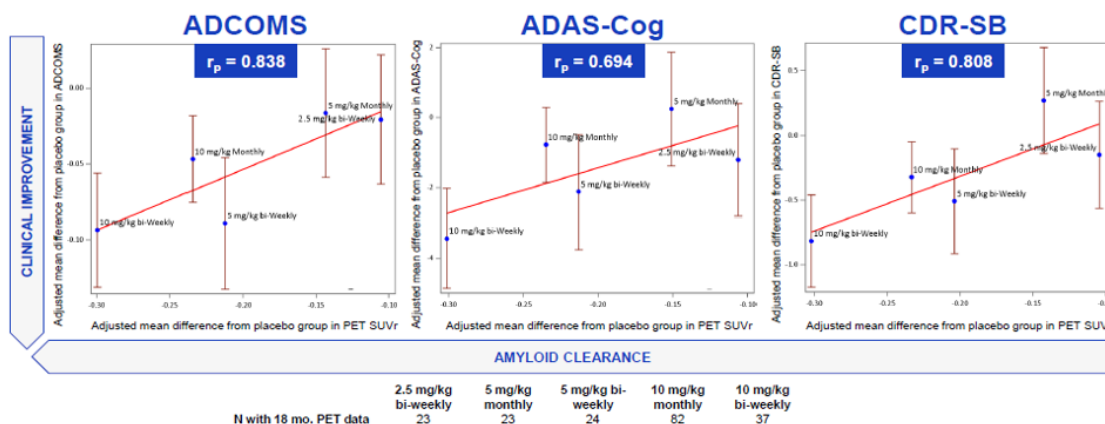
**BAN2401: Primärt effekresultat (ADCOMS)**



En 30 procent minskning i klinisk försämring sågs mellan högsta dosarmen och placebo efter 18 månaders behandling  
 Källa: Eisai presentation på CTAD konferensen 2018

Den kliniska effekten korrelerade med minskad amyloidinlagring i hjärnan och stöddes även av effekt på biomarkörer (ej med i figuren nedan).

**BAN2401: Klinisk effekt korrelerade med minskad amyloidinlagring**



Figurena ovan visar hur klinisk effekt, baserat på både ADCOMS, ADAS-Cog och MMSE korrelerar med amyloidavlägsning  
 Källa: Eisai presentation på CTAD konferensen 2018



Det finns även frågetecken i fas IIb-studien, även här drevs den främst av en förändring i studiedesignen medan studien pågick. Den europeiska läkemedelsmyndigheten drev fram en förändring under 2014 där APOE4-bärare inte skulle allokeras till högsta dosarmen på grund av risken för ARIA-E. Då allokeringen av APOE4-bärare fortsatte i de andra dosarmarna ledde det till en skevhet av APOE4 i de olika armarna, och där de skarpaste kritikerna menar att det var just denna obalans som drev resultaten och inte faktisk behandlingseffekt. Data har presenterats av Eisai som visar att effekten med BAN2401 var större bland APOE4-patienterna vilket då skulle tala för att behandlingseffekten hade blivit större om flera APOE4-bärare hade allokerats till högsta dosarmen.

## Avslutande ord om pipeline och konkurrenslandskapet

Datan som Biogen och Eisai har presenterat är komplex, där eventuella osäkerheter och frågetecken kommer att få besvaras av framtida studier och slutligen tas ställning till av myndigheter. Vår huvudpoäng med att dessa resultat är att:

- De ger överlag stöd för amyloid-hypotesen
- Det är endast läkemedelskandidater mot detta målprotein som har kunnat visa på en klinisk meningsfull effekt i sen utvecklingsfas
- Det finns en korrelation mellan minskad amyloidinlagring i hjärnan och klinisk effekt

En viktig skillnad mellan att avlägsna redan bildat A $\beta$ -aggregat och att minska A $\beta$ -produktionen är att vid det sistnämnda angreppssättet spelar de olika formerna av A $\beta$ -aggregat mindre roll. Genom att dra ner på produktionen av A $\beta$ 40 och A $\beta$ 42 hindras alla former av aggregat från att bildas från första början vilket i sin tur då ska leda till minskad amyloidinlagring i hjärnan.

Vidare är det svårt att veta hur paradigmet för sjukdomsmodifierande behandling skulle kunna se ut då den stora utmaningen att få ut det första läkemedlet på marknaden kvarstår. En nackdel med att endast minska A $\beta$ -produktionen är att de inte kan ge sig på redan bildat aggregat. Detta kan passiva immunterapier, här är nackdelen just istället att de inte kan påverka produktionen av A $\beta$ 40 och A $\beta$ 42 vilket istället kräver frekventa infusioner av ett biologiskt läkemedel. Kan man däremot angripa neurotoxiska A $\beta$ -aggregat från två olika håll skulle det potentiellt kunna bli en kraftfull kombinationsterapi i ett framtida behandlingsparadigm.

## Projektestimat Alzstatin

### Försäljningsmodell

Vi använder en top-down försäljningsapproach för Alzstatin. Några av våra nycklestimat som är värt att ytterligare resonera kring anser vi är:

- Den adresserbara populationen – vi utgår från prevalensen av MCI-AD vilket är patienter i tidigt skede av sjukdomen
- Vårt antagande kring prisnivåer bedömer vi ligger i linje med effektiva terapier inom andra kroniska och stora indikationer – till exempel multipel skleros och reumatoid artrit

| Alzstatin: Försäljningsmodell                 |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
|-----------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----|
|                                               | 2028         | 2029         | 2030         | 2031         | 2032         | 2033         | 2034         | 2035         |     |
| <b>Prevalenta fall, MCI-AD (m)</b>            |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                            | 5,6          | 5,7          | 5,9          | 6,1          | 6,2          | 6,4          | 6,6          | 6,7          |     |
| 5EU                                           | 7,0          | 7,1          | 7,2          | 7,4          | 7,6          | 7,7          | 7,9          | 8,0          |     |
| Japan                                         | 3,6          | 3,6          | 3,7          | 3,7          | 3,8          | 3,9          | 3,9          | 4,0          |     |
| <b>Behandlingskvot, MCI-AD (m)</b>            |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                            | 2,2          | 2,3          | 2,4          | 2,4          | 2,5          | 2,6          | 2,6          | 2,7          | 40% |
| 5EU                                           | 2,8          | 2,8          | 2,9          | 3,0          | 3,0          | 3,1          | 3,1          | 3,2          | 40% |
| Japan                                         | 1,4          | 1,4          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,5          | 1,6          | 1,6          | 40% |
| <b>Marknadspenetrering, Alzstatin %</b>       |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                            | 2%           | 3%           | 4%           | 5%           | 7%           | 8%           | 8%           | 5%           |     |
| 5EU                                           | 2%           | 3%           | 4%           | 5%           | 7%           | 8%           | 8%           | 5%           |     |
| Japan                                         | 2%           | 3%           | 4%           | 5%           | 7%           | 8%           | 8%           | 5%           |     |
| <b>Behandlade patienter, Alzstatin (m)</b>    |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                            | 0,04         | 0,06         | 0,08         | 0,12         | 0,16         | 0,19         | 0,21         | 0,13         |     |
| 5EU                                           | 0,06         | 0,07         | 0,10         | 0,15         | 0,20         | 0,23         | 0,25         | 0,16         |     |
| Japan                                         | 0,03         | 0,04         | 0,05         | 0,07         | 0,10         | 0,12         | 0,13         | 0,08         |     |
| <b>Fullföljningskvot (m)</b>                  |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                            | 0,02         | 0,03         | 0,04         | 0,06         | 0,08         | 0,10         | 0,11         | 0,07         | 50% |
| 5EU                                           | 0,03         | 0,04         | 0,05         | 0,07         | 0,10         | 0,12         | 0,13         | 0,08         | 50% |
| Japan                                         | 0,01         | 0,02         | 0,03         | 0,04         | 0,05         | 0,06         | 0,06         | 0,04         | 50% |
| <b>Årligt behandlingspris, Alzstatin (\$)</b> |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                            | 25.000       | 25.000       | 25.000       | 25.000       | 25.000       | 25.000       | 25.000       | 25.000       |     |
| 5EU                                           | 12.500       | 12.500       | 12.500       | 12.500       | 12.500       | 12.500       | 12.500       | 12.500       |     |
| Japan                                         | 15.000       | 15.000       | 15.000       | 15.000       | 15.000       | 15.000       | 15.000       | 15.000       |     |
| <b>Årlig försäljning, Alzstatin (MUSD)</b>    |              |              |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                            | 557          | 717          | 1.032        | 1.519        | 2.031        | 2.405        | 2.630        | 1.683        |     |
| 5EU                                           | 348          | 443          | 632          | 925          | 1.230        | 1.449        | 1.575        | 1.002        |     |
| Japan                                         | 214          | 271          | 386          | 561          | 741          | 868          | 939          | 595          |     |
| <b>Totalt</b>                                 | <b>1.119</b> | <b>1.431</b> | <b>2.050</b> | <b>3.005</b> | <b>4.002</b> | <b>4.722</b> | <b>5.144</b> | <b>3.280</b> |     |

Källa: Redeye Research

Eftersom Alzstatinkandidaterna är i så pass tidig fas måste vår försäljningsmodell tas för vad den är och att den baseras på antaganden som ligger många år framåt. Det är även det främsta skälet till skillnaden mellan vår bedömda toppförsäljning och vad analytiker anser att sjukdomsmodifierande läkemedel i sen fas har potential att sälja för årligen.

En aspekt vi anser är särskilt intressant att diskutera kring är vilken adresserbar population som skulle bäst gynnas av Alzstatinbehandling, och följaktligen vilken 'label' (indikation) som Alzstatinkandidaterna kan bli godkänd för. Vår uppfattning är att läkemedel som syftar till att ta ner produktionen av Aβ40 och Aβ42 bör ges så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet som möjligt för att inte ansamlingen av Aβ-aggregat ska bli för stor i hjärnan. Därav har vi valt den Alzheimerkategori, MCI-AD, som är så tidigt som möjligt och där det finns uppskattade data över prevalensen.

Ett av nyckelorden inom Alzheimercommunityt under senare år har varit preventionsbehandling. Begreppet preventionsbehandling handlar om att sjukdomsmodifierande behandling ska sättas in så tidigt som möjligt, på friska individer som är genetiskt predisponerade att få Alzheimers sjukdom och individer som inte har några symptom men som har börjat få patofysiologiska förändringar i hjärnan som kan detekteras av biomarkörer.

Att behandla preventivt vid Alzheimers sjukdom medför flera utmaningar, inte minst att få läkemedelsindustrin att ställa om till att utvärdera läkemedelskandidater på prekliniska Alzheimerpatienter. FDA har kommit ut med uppdaterade guidelines just för tidig

sjukdomsintervenering. Som vi var inne på tidigare har det även tagits fram nya kompositsskalor för att bättre kunna detektera behandlingseffekt på dessa tidiga patienter.

I FDA's guidelines ägnas ett separat stycke åt hur det skulle kunna detekteras effekt på patienter som är presymptomatiska men som har patofysiologiska förändringar baserat på biomarkörer. En effekt på biomarkörer skulle kunna leda till ett accelererat godkännande enligt FDA. Som vi var inne på i tidigare stycke finns det etablerade biomarkörer för Alzheimers sjukdom, vissa utav dem har dock svag korrelation med kognition och funktion och det är viktigt att skilja mellan diagnostiska och prognostiska biomarkörer. FDA uppmuntrar till vidare forskning och utveckling inom det diagnostiska området, och vi menar själva på att det är helt avgörande för att sjukdomsmodifierande behandling ska kunna nå sin fulla potential inom Alzheimer.

En annan viktig aspekt som FDA nämner är att tid-till-faktiska symptom skulle kunna bli ett acceptabelt primärt effektmått för prekliniska Alzheimerpatienter. Sådana mätmaat kräver dock långa studier, och det är det viktigaste skälet till varför i detta skede väljer att modellera Alzecures toppförsäljningspotential på en Alzheimerpopulation (MCI-AD) där tidiga symptom är märkbara.

### Partneravtal och utvecklingskostnader i egen regi

För en stor indikation som Alzheimer är det ofrånkomligt att AlzeCure är beroende av en större läkemedelsaktör att ingå partnerskap med för de senare delarna i utvecklingsskedet, genom regulatoriska förfaranden och i marknadsskedet. Detta beroende anser vi ska beaktas som en del i caset. Stora licensavtal sker inte varje dag på den skandinaviska biotechscenen. Inom Alzheimer är förutsättningarna för partneravtal datadrivet samt drivet av framgångar inom fältet som ökar aptiten för dessa projekt. AlzeCure's nye VD (Jönsson) har här en viktig roll att kunna attrahera partnerintresse till Alzecures (samtliga) projekt.

Vi är uppmuntrade över att se att det ändå har slutits avtal av betydande värden under senare år. Nedan följer ett antal referensavtal som har varit vägledande i våra antaganden för licensavtal. På en hög nivå anser vi att man kan särskilja mellan avtal som är knutet till rena projekt (licensavtal) och avtal som är kopplade till en teknologi eller plattform. I det senare fallet rör det sig ofta om signifikant större, potentiella avtalsvärden och de sluts ofta i tidig fas. Vi menar att för Alzstatin kan båda dessa typer av avtal vara aktuell, då Alzstatin är en projektplattform av gammasekretasmodulerare.

#### Alzstatin: Referensavtal inom neurodegenerativa sjukdomar (sjukdomsmodifierande)

| Licensgivare                    | Licenstagare            | Molekyl - Målklass - Läkemedelstyp        | År   | Indikation                  | Fas*      | Förskottsbetalning (MUSD) | Totalt potentiellt avtalsvärde (MUSD) |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|------|-----------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------------------|
| <b>Licensavtal</b>              |                         |                                           |      |                             |           |                           |                                       |
| Shionogi                        | Janssen Pharmaceuticals | Atabecestat - A $\beta$ - BACE-hämmare    | 2012 | Alzheimer                   | Preklinik | N/A                       | N/A                                   |
| Astrazeneca                     | Eli Lilly and Company   | Lanabecestat - A $\beta$ - BACE-hämmare   | 2014 | Alzheimer                   | Fas I     | N/A                       | 500                                   |
| Astrazeneca                     | Eli Lilly and Company   | MEDI1814 - A $\beta$ - Antikropp          | 2016 | Alzheimer                   | Fas I     | 30                        | N/A                                   |
| AC Immune                       | Janssen Pharmaceuticals | ACI-35 - Tau - Vaccin                     | 2015 | Alzheimer                   | Fas I     | N/A                       | 509                                   |
| AC Immune                       | Genentech/Roche         | Anti-Tau - Tau - Antikropp                | 2012 | Alzheimer                   | Preklinik | N/A                       | 418                                   |
|                                 |                         |                                           |      |                             |           |                           | <b>Medel 476</b>                      |
|                                 |                         |                                           |      |                             |           |                           | <b>Median 500</b>                     |
| <b>Discover-/Plattformavtal</b> |                         |                                           |      |                             |           |                           |                                       |
| AC Immune                       | Eli Lilly and Company   | Tau-hämmare (ACI-3024) - Tau - Småmolekyl | 2018 | Alzheimer                   | Preklinik | 80                        | 1840                                  |
| Voyager                         | Abbvie                  | $\alpha$ -synuklein antikroppar           | 2019 | Parkinson                   | Preklinik | 65                        | 1538                                  |
| Bioarctic                       | Abbvie                  | $\alpha$ -synuklein antikroppar           | 2016 | Parkinson                   | Preklinik | 80                        | 755                                   |
| Denali Therapeutics             | Takeda                  | ATV-teknologi                             | 2018 | Neurodegenerativa sjukdomar | Preklinik | 150                       | 1200                                  |
|                                 |                         |                                           |      |                             |           |                           | <b>Medel 1333</b>                     |
|                                 |                         |                                           |      |                             |           |                           | <b>Median 1369</b>                    |

\* Fas när avtalet ingicks

Källa: Bloomberg, Biomedtracker, Bolagssidor, Redeye Research

Slutligen visas nedan våra antaganden för ett licensavtal inom Alzstatin. Av konservativa skäl har vi dragit ner det totala avtalsvärdet jämfört mot våra referensavtal.

| Alzstatin (Alzheimer)            |            |
|----------------------------------|------------|
| Licensavtalsantaganden           | År MUSD    |
| Förskottsbetalning               | 2024 45    |
| Fas III initiering               | 2025 68    |
| NDA godkännande                  | 2028 68    |
| Försäljningsrelaterad milestone  | 2028 135   |
| Försäljningsrelaterad milestone2 | 2033 135   |
| <b>Total</b>                     | <b>450</b> |
| <b>Royalty</b>                   | <b>15%</b> |

Källa: Redeye Research

I vårt huvudscenari antar vi att licensavtal för ett specifikt projekt inom Alzstatin ingås, istället för ett plattformsavtal för hela Alzstatinplattformen. Det senare är en möjlighet, men är inget vi modellerar in i vårt huvudscenari. Därav menar vi att Alzecure måste först visa på betydande proof-of-concept, och genomföra både fas I- och fas II-studier i egen regi.

### Sannolikhet till att nå marknad

Vi sätter en låg sannolikhet till att nå hela vägen till marknad i nuläget, men i fullt i nivå med andra prekliniska läkemedelskandidater inom Alzheimer. Alzecure har mycket kvar att bevisa med sin Alzstatinplattform, där de först måste ta det viktiga steget in i klinik. Därefter ska de inledande studierna kunna demonstrera:

- Goda läkemedelsegenskaper (farmakodynamiska egenskaper)
- Säker och tolerabel i människa i terapeutiskt relevanta doser
- 'Target engagement' på målproteinet

| Alzstatin: Utvecklingsrisk per fas |       |        |         |     |         |
|------------------------------------|-------|--------|---------|-----|---------|
| Preklinik                          | Fas I | Fas II | Fas III | NDA | Marknad |
| 65%                                | 60%   | 25%    | 60%     | 85% | 5%      |

Källa: Redeye Research

### Projektvärdering

| Alzstatin (Alzheimer)<br>(MUSD)         | 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 |             |             |              |             |             |              |             |             |               |             |             |               |             |             |             |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
|                                         | Fas I                                                                           |             |             | Fas II       |             |             | Fas III      |             |             | NDA           |             |             |               |             |             |             |
| <b>Försäljning (US, 5EU, Japan)</b>     |                                                                                 |             |             |              |             |             |              |             |             |               |             |             |               |             |             |             |
| Försäljning                             | 0                                                                               | 0           | 0           | 0            | 0           | 0           | 0            | 0           | 1.119       | 1.431         | 2.050       | 3.005       | 4.002         | 4.722       | 5.144       | 3.280       |
| Royalty %                               | 15%                                                                             | 15%         | 15%         | 15%          | 15%         | 15%         | 15%          | 15%         | 15%         | 15%           | 15%         | 15%         | 15%           | 15%         | 15%         | 15%         |
| Royalty                                 | 0                                                                               | 0           | 0           | 0            | 0           | 0           | 0            | 0           | 168         | 215           | 307         | 451         | 600           | 708         | 772         | 492         |
| Sannolikhet                             | 5%                                                                              | 5%          | 5%          | 5%           | 5%          | 5%          | 5%           | 5%          | 5%          | 5%            | 5%          | 5%          | 5%            | 5%          | 5%          | 5%          |
| <b>Riskjusterad royalty</b>             | <b>0,0</b>                                                                      | <b>0,0</b>  | <b>0,0</b>  | <b>0,0</b>   | <b>0,0</b>  | <b>0,0</b>  | <b>0,0</b>   | <b>0,0</b>  | <b>8,4</b>  | <b>10,7</b>   | <b>15,4</b> | <b>22,5</b> | <b>30,0</b>   | <b>35,4</b> | <b>38,6</b> | <b>24,6</b> |
| I kronor                                | 0,0                                                                             | 0,0         | 0,0         | 0,0          | 0,0         | 0,0         | 0,0          | 0,0         | 78,9        | 100,9         | 144,5       | 211,9       | 282,1         | 332,9       | 362,6       | 231,2       |
| <b>Milstolpsbetalningar</b>             |                                                                                 |             |             |              |             |             |              |             |             |               |             |             |               |             |             |             |
| Sannolikhet                             |                                                                                 |             |             | Milestone 45 |             |             | Milestone 68 |             |             | Milestone 203 |             |             | Milestone 135 |             |             |             |
|                                         |                                                                                 |             |             | 10%          |             |             | 10%          |             |             | 5%            |             |             | 5%            |             |             |             |
| <b>Riskjusterade milstolpsättningar</b> |                                                                                 |             |             | 4,4          |             |             | 6,6          |             |             | 10,1          |             |             | 6,7           |             |             |             |
| I kronor                                |                                                                                 |             |             | 41,2         |             |             | 61,9         |             |             | 94,7          |             |             | 63,1          |             |             |             |
| <b>Utvecklingskostnader</b>             | <b>-2,1</b>                                                                     | <b>-2,0</b> | <b>-3,4</b> | <b>-3,2</b>  | <b>-4,3</b> |             |              |             |             |               |             |             |               |             |             |             |
| I kronor                                | -20,00                                                                          | -19,00      | -32,38      | -30,00       | -40,00      |             |              |             |             |               |             |             |               |             |             |             |
| <b>Riskjusterat värde</b>               | <b>-2,1</b>                                                                     | <b>-2,0</b> | <b>-3,4</b> | <b>-3,2</b>  | <b>0,1</b>  | <b>6,6</b>  | <b>0,0</b>   | <b>0,0</b>  | <b>18,5</b> | <b>10,7</b>   | <b>15,4</b> | <b>22,5</b> | <b>30,0</b>   | <b>42,1</b> | <b>38,6</b> | <b>24,6</b> |
| Skatt                                   | 0,0                                                                             | 0,0         | 0,0         | 0,0          | 0,0         | 0,0         | 0,0          | 0,0         | -3,8        | -2,2          | -3,2        | -4,6        | -6,2          | -8,7        | -7,9        | -5,1        |
| <b>Riskjusterat värde, efter skatt</b>  | <b>-2,1</b>                                                                     | <b>-2,0</b> | <b>-3,4</b> | <b>-3,2</b>  | <b>0,1</b>  | <b>6,6</b>  | <b>0,0</b>   | <b>0,0</b>  | <b>14,7</b> | <b>8,5</b>    | <b>12,2</b> | <b>17,9</b> | <b>23,8</b>   | <b>33,5</b> | <b>30,6</b> | <b>19,5</b> |
| <b>Diskonteringsfaktor</b>              | <b>0,88</b>                                                                     | <b>0,74</b> | <b>0,63</b> | <b>0,53</b>  | <b>0,45</b> | <b>0,38</b> | <b>0,32</b>  | <b>0,28</b> | <b>0,23</b> | <b>0,20</b>   | <b>0,17</b> | <b>0,14</b> | <b>0,12</b>   | <b>0,10</b> | <b>0,09</b> | <b>0,07</b> |
| <b>Riskjusterad NPV</b>                 | <b>-1,9</b>                                                                     | <b>-1,5</b> | <b>-2,2</b> | <b>-1,7</b>  | <b>0,1</b>  | <b>2,5</b>  | <b>0,0</b>   | <b>0,0</b>  | <b>3,4</b>  | <b>1,7</b>    | <b>2,0</b>  | <b>2,5</b>  | <b>2,9</b>    | <b>3,4</b>  | <b>2,6</b>  | <b>1,4</b>  |

\*Utvecklingskostnader är risk-justerade

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| <b>Total rNPV</b> | <b>16,4 MUSD</b>     |
|                   | <b>154 MSEK</b>      |
|                   | <b>4,1 Per share</b> |

## Neurorestore – Bättre symptomlindring behövs i de senare delarna av sjukdomsförloppet

Genom projektplattformen Neurorestore utvecklas en ny generation av symptomlindrande läkemedel vid kognitionsnedsättning. Liksom Alzstainplattformen präglas Neurorestore av en stark, sjukdomsgenetisk koppling och en bred och omfattande kunskap om specifika signalvägar i nervsystemet. Neurorestoreplattformen är baserat på bolagets egen forskning.

Läkemedelskandidaterna inom Neurorestore är småmolekylära kandidater, med en verkningsmekanism som modulerar utav två viktiga signalvägar; BDNF och NGF. Dessa signalvägar har en central roll för funktion och överlevnad av nervceller. I flera indikationer är dessa signalvägar nedsatt, och genom att verka som modulerare stärker läkemedelskandidaterna inom Neurorestore dessa signalvägar.

### NGF och BDNF – Inte vilka signalvägar som helst

NGF (Nerve Growth Factor) och BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) tillhör en klass av proteiner som gemensamt benämns neurotrofiner. Neurotrofiner har till uppgift att stötta funktion, underhåll, utveckling och överlevnad av nervcellen.

Neurotrofiner binder till två receptorklasser; dels tropomyosin-related kinase (Trk) och dess familj TrkA, TrkB och TrkC., dels till p75 receptorn vilket tillhör Tumor Necrosis Factor (TNF) receptorfamiljen. Alla neurotrofinprotein binder till p75, däremot är bindningen till Trk-familjen mer selektiv bland neurotrofinerna. NGF binder med hög affinitet till TrkA medan BDNF binder till TrkB.

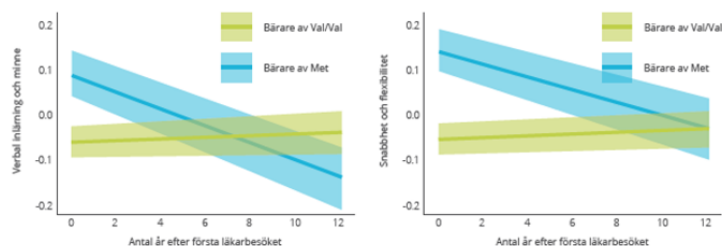
Som terapeutisk målklass har det främst varit relevant att påverka den endogena liganden, det vill säga att binda till någon av receptorerna ovan och verka som agonist eller antagonist. Att få fram syntetiska- eller rekombinanta versioner av proteinerna i sig (BDNF eller NGF) har visat sig utmanande då de demonstrerar svaga läkemedelsegenskaper, till exempel har de kort halveringstid i plasma vilket blir utmanande för systemisk administration. Mot den bakgrunden anser vi att ett mer logiskt angreppssätt kan vara att utveckla läkemedel som påverkar dess signalvägar för att åstadkomma effekt.

### BDNF – genetisk association till snabbare kognitiv försämring

BDNF signalering är viktigt för synapsers (nervcellernas kontaktytor) funktion och för nervcellsöverlevnad. Proteinet anses ha en bred funktion, flera studier har dock visat på hur proteinet särskilt interagerar i en specifik del i hjärnan, hippocampus, med TrkB och p75TR receptorer för långsiktigt bevarande av synapsfunktion. Hippocampus är en central del i hjärnan för kognition och är ett område som påverkas tidigt i sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom.

Det är en försämrad signalering av BDNF-proteinet som anses ha en patofysiologisk roll vid flera indikationer inom nervsystemet. Förlust av synapsfunktion är nära korrelerat med kognitiv försämring och neurodegeneration. Inom Alzheimers sjukdom har en genetisk association till BDNF påvisats. En viss specifik gen, BDNFVal66Met, är associerat med tidigare symptom och snabbare försämring kopplat till kognition vid Alzheimers sjukdom.

### BDNF-gen kopplad till försämrad kognition



Figuren illustrerar hur genen BDNFVal66Met (Met) är kopplad till snabbare försämring av kognition, mätt som Verbal inlärning och minne och Snabbhet och flexibilitet  
Källa: Boots et al., 2017, Alzecure Pharma

Med anledning av dess breda funktion och dess förmåga att bevara synapsfunktion och nervcellsöverlevnad är BDNF relevant för flera sjukdomstillstånd i hjärnan, utöver Alzheimer. Detta innefattar andra indikationer med nedsatt kognition, som till exempel Parkinsons sjukdom, sömnstörningar och vid hjärnskada.

### NGF – proteinets upptäckt gav nobelpris redan på 80-talet

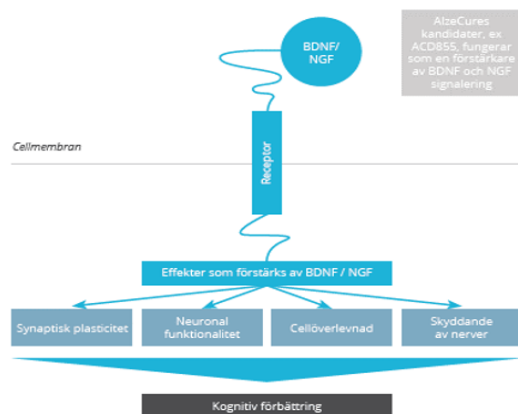
Studier om NGF:s biologiska roll inleddes redan på 50-talet med banbrytande forskning av Rita Levi-Montalcini, för det belönades hon sedan med nobelpriset i medicin några decennier senare. NGF är en signalväg som påvisar funktion både i det centrala- och perifera nervsystemet. Det har dock påvisats ha en särskilt viktig roll i att främja cellöverlevnad av kolinerga neuroner i basala framhjärnan. Prekliniska experiment där man har administrerat NGF direkt i hjärnan där kolinerg dysfunktion har inducerats har visat på avsevärda förbättringar. Kolinerga nervceller är dysfunktionella i Alzheimers sjukdom, och är alltså starkt beroende av NGF för att upprätthålla sin funktion varför proteinet har ansetts ha terapeutisk potential för till exempel Alzheimer.

### Neurorestorekandidaterna – En bred palett mot flera olika sjukdomstillstånd

#### Positiva modulerare stärker NGF och BDNF

Alzecures läkemedelskandidater ACD855, ACD856 och ACD857 är positiva allosteriska modulatorer, det vill säga de stärker signaleringen av NGF och BDNF genom att stimulera aktiviteten vid de receptorer de binder till.

#### Verkningsmekanism - Neurorestorekandidaterna



Källa: Alzecure Pharma

### Utvecklingsstatus

I Alzecures ursprungsplan utvecklades ACD855 som ett symptomlindrande alternativ vid Alzheimers sjukdom. Läkemedelskandidaten gick även in i en klinisk fas I-studie i slutet av 2018. Denna studie avbröts under maj 2019. Detta då man upptäckte att den hade en längre halveringstid i människa än vad som var förväntat. Bolaget valde istället att styra om utvecklingen av ACD855 mot en indikation i öga istället, varför kandidaten åter befinner sig i preklinisk fas.

Att man styr om en läkemedelskandidat är inget som vi ser som dramatiskt i Alzecures fall. Dessutom visade sig ACD855, så länge den kliniska studien pågick att den var säker i människa, och att det var den längre halveringstiden som föranledde beslutet. Att utveckla ACD855 mot en indikation i öga innebär inte att Alzecure går mot att bli ett ögonläkemedelsbolag, utan man strävar efter att genomföra tidiga effektstudier för att ha möjlighet att utlicensiera läkemedelskandidaten till ett specialistläkemedelsbolag.

Vidare är vår bedömning att bolaget inte har tappat väsentligt i fart, detta eftersom bolaget har utvecklat flera läkemedelskandidater med små skillnader från varandra. ACD856 är en av dem, och har visat goda effekter i *in-vivo*-modeller. Alzecure initierade en första klinisk studie med ACD856 i slutet av 2019. Det är en fas I-studie på friska frivilliga. Primärt syftar studien att utvärdera halveringstiden i människa vilket blir viktigt att få bekräftat i den pågående studien. Resultat förväntas under första halvåret av innevarande år.

ACD856 utvecklas som ett symptomlindrande alternativ mot kognitionsnedsättning och i första hand vid Alzheimers sjukdom. Om den pågående fas I-studien visar goda resultat bedömer vi att ACD856 kan gå vidare till större fas I-studier och vidare in till fas II. De efterföljande studierna bedömer vi kommer ha som primärt mål att fortsätta utvärdera säkerhet och tolererbarhet men där även effektsignaler kan fångas upp genom att:

- Utsätta friska frivilliga personer för tillfällig kognitiv dysfunktion genom att, till exempel, hålla de vakna under en längre tid än normalt (upp mot ett dygn)
- Att, efter den pågående fas I-studien gå direkt på patienter

### Patentsituation

Alzecure har flera internationella patentansökningar inom området Modulatorer av neurotrofin receptorer. Dessa patentfamiljer skulle kunna sträcka sig fram till 2037, med möjlighet till ytterligare förlängning.

## Tidigt smärtprojekt externt validerat

### Verkningsmekanism

2019 initierade Alzecure ett nytt projekt med målet att ta fram en ny och innovativ läkemedelsbehandling mot artros- och ländryggssmärta. Projektet, som går under namnet TrkA-NAM, utgår från bolagets kunskap inom Neurorestorplattformen. TrkA-NAM agerar som selektiva negativa allosteriska modulerare (NAM) mot målreceptorn TrkA, det vill säga de tar ner signaleringen på receptorn utan att vara kompetitiv med den endogena liganden.

### Medicinskt behov

Globalt räknar man med över 300 miljoner prevalenta fall av osteoartrit i knä och höft. Det finns effektiva läkemedelsklasser för att minska graden av smärta, inte minst med analgetika,

en klass av smärtstillande läkemedel, och opiater. Vid specifikt smärtsam artros anses analgetika såsom paracetamol och NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) utgöra första linjens behandling. Dagens behandling är dock behäftat med betydande biverkansrisk, såsom blödningar, gastrointestinala sidoeffekter och toleransutveckling. I detta sammanhang representerar NGF/TrkA en ny och innovativ målklass inom smärta och med potential att utgöra ett säkrare alternativ.

### Framgång med monoklonala antikroppar trots säkerhetsproblem

Två monoklonala antikroppar som befinner sig i sen utvecklingsfas, fasinumab (Regeneron/Teva Mitsubishi Tanabe) och tanezumab (Pfizer/Eli Lilly), anser vi har bekräftat både verkningsmekanismen inom smärta och även det kommersiella intresset.

Fasinumab och tanezumab har båda en verkningsmekanism där de blockerar NGF/TrkA/p75-signaleringen (anti-NGFs). Alzecure TrkA-NAM projekt modulerar istället receptoraktiviteten utan att vara kompetitiv med den endogena liganden. Just att modulera (Alzecure) istället för att blocka hela proteinets funktion som i fallet med tanezumab och fasinumab menar vi skapar goda förutsättningar för båda att påvisa effekt men också en bättre säkerhetsprofil än med de två antikropparna.

Fasinumab befinner sig i en stor fas III-studie som är en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie för att utvärdera fasinumab på patienter med kronisk smärta från osteoartrit i knä eller höft. Denna fas III-studie är del av en större fas III-prövning där aktiv behandling ges under ett år för att noggrannare utvärdera säkerhet och tolererbarhet. Primärt effektmått var vid vecka 16, och där Regeneron presenterade data i augusti 2018.

Patienter behandlade med fasinumab upplevde väsentligt minskad smärta och förbättrad funktion jämfört med placebo. Primär säkerhetsanalys sker vecka 72 (52 veckor aktiv behandling + 20 veckor uppföljningsperiod), vi bedömer därav att avläsning kan ske under 2021. Fasinumab har dock varit behäftat med säkerhetsbekymmer, speciellt förvärrad ledskada. I början av 2018 rekommenderade dessutom en oberoende säkerhetskommitté att man inte skulle fortsätta ge de två högsta doserna av fasinumab till patienter på grund av säkerhetsbekymmer.

Tanezumab har utvärderats i flera kliniska studier i sen fas, där åtminstone 17 av dem har innefattat artrospatienter. I en stor fas III-studie (NCT02528188) utvärderades tanezumab vid doser om 2,5 och 5 mg på över 3 000 patienter med artros i höft eller knä. Studien var aktivkontrollerad där tanezumab jämfördes med dosering två gånger dagligen med NSAIDs under 56 veckor.

Resultaten från denna studie presenterades i april 2019. I studien möttes två av tre primära effektvariabler i 5 mg armen vilka demonstrerade en statistiskt meningsfull förbättring i smärtlättning och funktion efter 16 veckor analys jämfört med NSAIDs. Detta kunde dock inte observeras i 2,5 mg armen med någon statistisk signifikans. I säkerhetsanalysen observerades en högre grad av biverkan i leder i tanezumab jämfört med NSAIDs. Denna skillnad var statistisk signifikant.

Pfizer/Eli Lilly lämnade i början av 2020 in en ansökan hos FDA om godkännande för den biologiska läkemedelskandidaten tanezumab, en så kallad Biologics License Application (BLA). Det är ett omfattande datapaket som inkluderar 39 kliniska studier i fas I – III där över 18 000 patienter har deltagit i dessa studier. Tre fas III-studier har varit i patienter med artros (inklusive NCT02528188).

Att Pfizer/Eli Lilly väljer att gå vidare med ansökan om godkännande hos FDA, trots att datan i vårt tycke är långt ifrån perfekt, menar vi visar på hur viktigt det är att få fram icke-



beroendeframkallande läkemedel inom smärta. Detta belyses också av de partneravtal som har ingåtts med båda tanezumab och fasinumab.

### Enorma partneravtal med båda antikropparna

Regeneron har med fasinumab ingått tre licensavtal; med Sanofi, Teva och Mitsubishi Tanabe (Pharma). Det strategiska samarbetet med Sanofi, vilket ingicks 2007, avbröts under 2012.

I 2015 ingick Regeneron ett nytt, globalt samarbete med Mitsubishi Tanabe. Avtalet gav Mitsubishi Tanabe exklusiva utvecklings- och kommersiella rättigheter till fasinumab i Japan, Korea och nio andra asiatiska länder (ej Kina). Regeneron erhöll 55 miljoner USD i förskottsbetalning och är förpliktigt till upp till 170 miljoner i milstolpsbetalningar i utvecklingsskedet. Avtalet är också förpliktigt med särskilda rättigheter i det kommersiella skedet, där Regeneron bland annat kan få ytterligare upp till 100 miljoner USD i betalningar baserat på uppnådda årsförsäljningsmål.

2016 ingick Regeneron ett globalt licensavtal med Teva, exklusivt för marknaderna som ingicks med Mitsubishi Tanabe, för att utveckla och kommersialisera fasinumab. Förskottsbetalningen för detta avtal uppgick till 250 MUSD samt att dela lika på vinster i det kommersiella skedet. Teva kommer också betala kostnader i forsknings- och utvecklingsskedet om cirka en miljard USD.

Pfizer ingick under 2013 ett samarbetsavtal med Eli Lilly, att tillsammans utveckla och kommersialisera tanezumab. Bolagen delar jämt på utvecklingskostnader såväl som eventuella produktintäkter. Per den 30 september 2019 är Pfizer berättigad till 350 MUSD i regulatoriska milstolpeersättningar och potentiellt ytterligare 1,2 miljarder USD i försäljningsrelaterade milstolpeersättningar.

### Data

Även om Alzecures projekt är i tidig preklinisk fas är detta ett projekt vi är uppmuntrade av:

- Det är ett lovande projekt med stor medicinsk potential – att behandla smärttillstånd med icke-beroendeframkallande läkemedel anser vi utgör ett av de största medicinska behoven inom läkemedel
- NGF-signalvägen har validerats externt som en relevant målklass inom smärttillstånd, i och med fasinumab och tanezumab
- Vi tror att småmolekylära NGF-modulerare har större potential att visa på en bättre biverkansprofil än antikropps-NGF-blockerarna
- Fasinumab och tanezumab har båda varit involverade i stora licensavtal mellan 'Big Pharma' aktörer

Tidiga partneravtal med 'Big Pharma' bygger oftast på en teknologiplattform. Ett annat kännetecknen för tidiga partneravtal som baseras på en teknologiplattform är att det oftast har ett stort potentiellt avtalsvärde. Eftersom TrkA-NAM projektet baseras på en teknologiplattform, med god kunskap om signalvägen och en stark genetisk koppling, ser vi en god potential till att kunna locka partnerintresse tidigt i utvecklingen. Det utgör också en potentiellt mycket attraktiv uppsida i vår värdering, då vi inte tar med detta projekt i vårt Base Case scenario i nuläget.

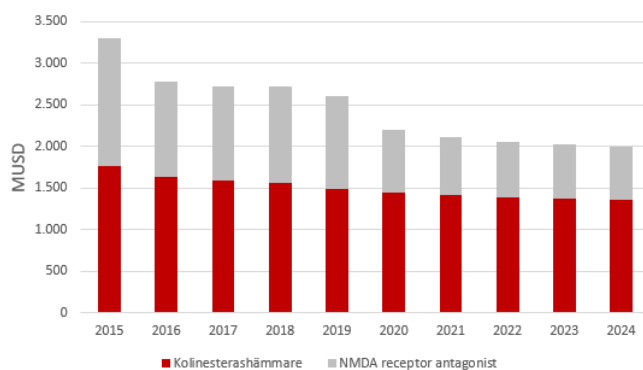
## Marknadsmöjligheter och estimat inom Neurorestore

### Marknad och konkurrenslandskap

I detta marknadsstycke fokuserar vi på det som är det primära fokusområdet för Neurorestore just nu och det projekt som har kommit längst; ACD856 inom kognitiv försämring vid primärt Alzheimers sjukdom.

Den nuvarande marknaden för symptomlindrande läkemedel inom Alzheimers sjukdom, vilket följaktligen också utgör den totala läkemedelsmarknaden inom Alzheimer, uppgick enligt Datamonitor till knappt 3 miljarder USD 2019. I förhållande till de samhällsekonomiska kostnaderna och de medicinska behoven är nuvarande läkemedelsmarknad mycket liten och där få behandlingsalternativ finns att tillgå. Utan genombrott av sjukdomsmodifierande läkemedel eller bättre symptomlindrande alternativ spås nuvarande marknad att minska då flera av de godkända läkemedlen är utsatt för generisk konkurrens. Detta gäller inte minst för de NMDA-receptor antagonisterna som finns på marknaden.

**Alzheimer: Försäljningsutveckling nuvarande marknad**



Källa: Datamonitor, Redeye Research

#### Alzheimers sjukdom: Godkända läkemedel

| Läkemedel            | Generiskt namn           | Bolag                          | Molekyl    | Målklass                                       | Administration                    |
|----------------------|--------------------------|--------------------------------|------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Aricept              | donepezil hydrochloride  | Eisai Co., Ltd.                | Småmolekyl | Kolinesterashämmare                            | Oral (PO)                         |
| Donepezil ODF        |                          | APR Applied Pharma Research SA | Småmolekyl | Kolinesterashämmare                            | Sublingual (SL)/Oral Transmucosal |
| Exelon               | rivastigmine tartrate    | Novartis AG                    | Småmolekyl | Kolinesterashämmare                            | Oral (PO)                         |
| Exelon (plåster)     | rivastigmine             | Novartis AG                    | Småmolekyl | Kolinesterashämmare                            | Transdermal, oral                 |
| Namenda (oral)       |                          | Allergan plc                   | Småmolekyl | NMDA receptor antagonist                       | Oral (PO)                         |
| Namenda (tablett)    | memantine hydrochloride  | Allergan plc                   | Småmolekyl | NMDA receptor antagonist                       | Oral (PO)                         |
| Namenda XR           | memantine hydrochloride  | Allergan plc                   | Småmolekyl | NMDA receptor antagonist                       | Oral (PO)                         |
| Namzaric             | Memantin + donepezil     | Allergan plc                   | Småmolekyl | Kolinesterashämmare + NMDA receptor antagonist | Oral (PO)                         |
| Razadyne - IR and ER | galantamine hydrobromide | Johnson & Johnson              | Småmolekyl | Kolinesterashämmare                            | Oral (PO)                         |

Källa: Redeye Research

Kolinesterashämmare anses vara standardbehandling idag för Mild till Måttlig Alzheimer. Denna läkemedelsklass verkar genom att hämma nedbrytningen av enzymet acetylkolinesteras vilket ökar nivåerna av acetylkolin, en viktig signalsubstans för nervcellskommunikation i det centrala nervsystemet. Kolinesterashämmare kan ge en kortsiktig förbättring i kognition och funktion. Memantin, NMDA-receptor antagonisterna på marknaden, är godkända för Måttlig till Svår Alzheimer sjukdom. Memantin var för övrigt det senaste läkemedlet som blev godkänt, detta var så sent som 2003.

Kolinesterashämmare har alltså begränsad effekt i de senare skederna av sjukdomsförloppet, där istället memantin blir en mer vanligt förekommande behandlingsmetod. Generellt går dock behandlingskvoten ner i de svårare stadierna av den progressiva sjukdomen.

Det finns betydande svagheter med de symptomlindrande läkemedel som finns godkända idag:

- Alternativen för läkarna är få eftersom det bara finns två läkemedelsklasser att alternera emellan
- Durationen i effekt tenderar även att avta över tid
- Det finns en hel del oönskade biverkningar, såsom gastrointestinala sidoeffekter, trötthet och illamående

Vi ser det därför inte vara förvånande att, efter sjukdomsmodifierande behandling, så utgör bättre symptomlindrande läkemedel det största medicinska behovet. Det är viktigt att komma ihåg att det fortfarande kan återstå flera år innan ett sjukdomsmodifierande läkemedel potentiellt når marknaden. Flera miljoner individer väntas befinna sig i de Måttligt till Svåra stadierna av Alzheimers sjukdom, prevalensen i dessa skeden väntas även öka. I dessa skeden kan sjukdomsmodifierande behandling ha en begränsad effekt då det är så intimt förknippat med tidig intervenering. Bättre och fler symptomlindrande alternativ anser vi därför vara en central del i det framtida behandlingsparadigmet.

Att ge en heltäckande bild över pipelinekandidater som verkar genom att förbättra den kognitiva funktionen inom Alzheimer är svårt då det är ett stort och spretigt fält som inkluderar flera olika målklasser. Ett målprotein som det under senare år sattes stort hopp till var 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonister, en målreceptor för signalsubstansen serotonin. Det är en symptomatisk läkemedelsklass inom Alzheimer som ansågs kunna förbättra kognition. Inom denna läkemedelsklass har det dock varit ett par nedslående resultat i fas II, innefattande till exempel läkemedelskandidaterna intepirdine (Axovant Sciences) och idalopirdine (Lundbeck/Otsuka).

Nedan visar vi ett antal läkemedelskandidater som vi avser att följa och som vi tycker ligger förhållandevis nära ACD856 angreppssätt för att förbättra kognition. Dessa skulle kunna utgöra konkurrenter till ACD856. Vi betonar dock att det är för tidigt och säga hur nära konkurrenter de kan komma att bli. Listan nedan gör ej heller anspråk på att vara heltäckande.

#### Kognitionsnedsättning vid Alzheimer - Ett urval av läkemedelskandidater i pipeline

| Läkemedel                        | Bolag                                | Läkemedelstyp     | Target                                                           | Administration | Aktuell fas            |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|
| <b>BDNF / NGF</b>                |                                      |                   |                                                                  |                |                        |
| Cerebrolysin                     | Novartis AG                          | Protein           | NGF-receptor                                                     | Intravenöst    | Godkänd i Europa       |
| NDX-1017                         | Athira Pharma, Inc.                  | Småmolekyl        | BDNF/c-Met, HGFR                                                 | Subkutan       | I                      |
| LM11A-31                         | Pharmatrophix, Inc.                  | Småmolekyl        | NGF-receptor                                                     | Oral           | I/II                   |
| NB-02                            | NeuroBo Pharmaceuticals, Inc.        | Inte specificerat | A $\beta$ / NGF-receptor                                         | N/A            | Preklinisk             |
| <b>ACD-856</b>                   | <b>AlzeCure Pharma AB</b>            | <b>Småmolekyl</b> | <b>BDNF / NGF-förstärkare</b>                                    | <b>Oral</b>    | <b>I</b>               |
| <b>Övriga</b>                    |                                      |                   |                                                                  |                |                        |
| DHP1401                          | Daehwa Pharmaceutical Co.            | N/A               | cAMP aktivitet                                                   | Oral           | II                     |
| CPC-201                          | Allergan plc                         | Småmolekyl        | Kolinesteras                                                     | Oral           | II                     |
| Octohydroaminoacridine Succinate | Changchun Huayang High-tech Co., Ltd | Småmolekyl        | Kolinesterashämmare                                              | Oral           | Utveckling utanför USA |
| Montelukast                      | Intelgenx Corp.                      | Småmolekyl        | CysLT <sub>2</sub> -receptor antagonist                          | Oral           | II                     |
| BI425809                         | Boehringer Ingelheim                 | Småmolekyl        | Glycine transporter 1-hämmare                                    | Oral           | II                     |
| Piromelatine                     | Neurim Pharmaceuticals Ltd.          | Småmolekyl        | Melatonin agonist, med lägre affinitet till serotonin receptorer | Oral           | II                     |
| HTL0016878                       | Allergan plc                         | Småmolekyl        | Selektiv muscarinic acetylcholine receptor agonist               | Oral           | I                      |
| HTL18318                         | Allergan plc                         | Småmolekyl        | Selektiv muscarinic M1 receptor agonist                          | Oral           | I                      |
| TAK-071                          | Takeda Pharmaceutical Company Ltd    | Småmolekyl        | Muscarinic M1 receptor (PAM)                                     | Oral           | I                      |
| E2027                            | Eisai Co., Ltd.                      | Småmolekyl        | Phosphodiesterase 9 (PDE9) hämmare                               | Oral           | I                      |
| BPN14770                         | Tetra Discovery Partners             | Småmolekyl        | Phosphodiesterase 4 (PDE4) hämmare                               | Oral           | II                     |
| Byrostatin                       | Neurotrope Bioscience                | Småmolekyl        | Proteinkinas C modulerare                                        | Intravenöst    | II                     |
| SUVN-502                         | Suven Life Sciences Ltd              | Småmolekyl        | Serotonin 5-HT <sub>6</sub> receptor                             | Oral           | II                     |

Källa: Biomedtracker, Bolagssidor, Cummings et al. (2019), Redeye Research

## Projekttestimat Neurorestore

### Försäljningsmodell

Vi använder en top-down försäljningsmodell för ACD856, och utgår från prevalensen i de senare faserna av Alzheimer. Som framgår av figuren är prevalensen flera miljoner patienter och väntas så öka under de kommande åren.

Några andra viktiga distinktioner gentemot vår försäljningsmodell för Alzstatin är:

- En högre behandlingskvot kännetecknar Alzheimer i de senare faserna i nuläget
- Vi sätter en något högre marknadspenetration i nuläget, främst för att ACD856 ligger längre fram i utvecklingen
- En lägre fullföljningskvot i de senare faserna tas i beaktande då det är äldre och sjukare patienter
- Ett lägre behandlingspris är motiverat för symptomlindrande läkemedel

| ACD856: Försäljningsmodell                      |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
|-------------------------------------------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----|
|                                                 | 2027       | 2028       | 2029       | 2030         | 2031         | 2032         | 2033         | 2034         | 2035         |     |
| <b>Prevalenta fall, Alzheimer i sen fas (m)</b> |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                              | 1,5        | 1,6        | 1,7        | 1,7          | 1,8          | 1,9          | 1,9          | 2,0          | 2,1          |     |
| 5EU                                             | 1,3        | 1,3        | 1,3        | 1,4          | 1,4          | 1,4          | 1,5          | 1,5          | 1,5          |     |
| Japan                                           | 0,7        | 0,7        | 0,8        | 0,8          | 0,8          | 0,8          | 0,8          | 0,8          | 0,8          |     |
| <b>Behandlingskvot, Alzheimer i sen fas (m)</b> |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                              | 1,1        | 1,1        | 1,2        | 1,2          | 1,3          | 1,3          | 1,4          | 1,4          | 1,5          | 70% |
| 5EU                                             | 0,9        | 0,9        | 0,9        | 1,0          | 1,0          | 1,0          | 1,0          | 1,0          | 1,1          | 70% |
| Japan                                           | 0,5        | 0,5        | 0,5        | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 70% |
| <b>Marknadspenetration, ACD856 %</b>            |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                              | 8,0%       | 8,5%       | 10,5%      | 12,0%        | 14,0%        | 15,0%        | 15,0%        | 15,0%        | 13,0%        |     |
| 5EU                                             | 8,0%       | 8,5%       | 10,5%      | 12,0%        | 14,0%        | 15,0%        | 15,0%        | 15,0%        | 13,0%        |     |
| Japan                                           | 8,0%       | 8,5%       | 10,5%      | 12,0%        | 14,0%        | 15,0%        | 15,0%        | 15,0%        | 13,0%        |     |
| <b>Behandlade patienter, ACD856 (m)</b>         |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                              | 0,087      | 0,096      | 0,123      | 0,146        | 0,177        | 0,197        | 0,204        | 0,212        | 0,190        |     |
| 5EU                                             | 0,072      | 0,078      | 0,098      | 0,115        | 0,137        | 0,149        | 0,152        | 0,155        | 0,137        |     |
| Japan                                           | 0,041      | 0,044      | 0,055      | 0,064        | 0,075        | 0,081        | 0,082        | 0,082        | 0,071        |     |
| <b>Fullföljningskvot (m)</b>                    |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                              | 0,035      | 0,038      | 0,049      | 0,058        | 0,071        | 0,079        | 0,082        | 0,085        | 0,076        | 40% |
| 5EU                                             | 0,029      | 0,031      | 0,039      | 0,046        | 0,055        | 0,060        | 0,061        | 0,062        | 0,055        | 40% |
| Japan                                           | 0,016      | 0,018      | 0,022      | 0,026        | 0,030        | 0,033        | 0,033        | 0,033        | 0,028        | 40% |
| <b>Årligt behandlingspris, ACD856 (\$)</b>      |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                              | 12.000     | 12.000     | 12.000     | 12.000       | 12.000       | 12.000       | 12.000       | 12.000       | 12.000       |     |
| 5EU                                             | 6.000      | 6.000      | 6.000      | 6.000        | 6.000        | 6.000        | 6.000        | 6.000        | 6.000        |     |
| Japan                                           | 7.200      | 7.200      | 7.200      | 7.200        | 7.200        | 7.200        | 7.200        | 7.200        | 7.200        |     |
| <b>Årlig försäljning, ACD856 (MUSD)</b>         |            |            |            |              |              |              |              |              |              |     |
| US                                              | 416        | 459        | 590        | 700          | 851          | 947          | 981          | 1.016        | 910          |     |
| 5EU                                             | 172        | 187        | 236        | 275          | 328          | 359          | 366          | 373          | 329          |     |
| Japan                                           | 117        | 127        | 159        | 185          | 217          | 234          | 235          | 235          | 205          |     |
| <b>Totalt</b>                                   | <b>705</b> | <b>773</b> | <b>985</b> | <b>1.160</b> | <b>1.396</b> | <b>1.540</b> | <b>1.582</b> | <b>1.624</b> | <b>1.444</b> |     |

Källa: Redeye Research

## Partneravtal och utvecklingskostnader i egen regi

Försämrad kognition vid Alzheimers sjukdom kommer troligen behöva kräva mindre studier än för läkemedel som utvärderar sjukdomsmodifierande effekt. I de pivotala faserna tror vi att några hundra patienter kommer att behöva rekryteras. Likväl är Alzecure även för ACD856 beroende av 'Big Pharma' för att kunna ta läkemedelskandidaten till marknad och lansering.

| Neurorestore: Referensavtal inom neurodegenerativa sjukdomar / Kognitionsnedsättning |                        |                                                |      |                              |            |                                        |                            |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|------|------------------------------|------------|----------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Licensgivare                                                                         | Licenstagare           | Molekyl - Målklass - Läkemedelstyp             | År   | Indikation                   | Fas*       | Typ av avtal                           | Förskotts betalning (MUSD) | Totalt potentiellt avtalsvärde (MUSD) |
| Prexton Therapeutics                                                                 | Lundbeck               | Foliglurax - mGluR4 receptor - Småmolekyl      | 2018 | Parkinson                    | Fas II     | Förvärv                                | 126                        | 1086                                  |
| Binomics                                                                             | Merck & Co             | BNC375 program - $\alpha 7$ nAChR - Småmolekyl | 2014 | Alzheimer                    | Preklinisk | Licensavtal för ett utvecklingsprogram | 20                         | 526                                   |
| Vernalis                                                                             | Corvus Pharmaceuticals | V81444 - Adenosine A2a-receptor - Småmolekyl   | 2015 | Parkinson, ADHD              | Fas I      | Licensavtal                            | 1                          | 201                                   |
| Pfizer                                                                               | Biogen                 | PF-05251749 - CK1 - Småmolekyl                 | 2020 | Alzheimer / Parkinsons       | Fas I      | Licensavtal                            | 75                         | 710                                   |
| Arena Pharmaceuticals                                                                | Roivant                | Nelotanserin - 5HT2A receptor - Småmolekyl     | 2015 | Demens / Insomnia            | Fas II     | Licensavtal                            | 4                          | 105,5                                 |
| Neuropore                                                                            | UCB SA                 | NPT200-11 - $\alpha$ -synuklein - Småmolekyl   | 2015 | Parkinson                    | Fas I      | Licensavtal                            | 20                         | 480                                   |
| Tetra Discovery                                                                      | Shionogi               | BPN14770 - Phosphodiesterase 4 - Småmolekyl    | 2018 | Alzheimer, Fragile X syndrom | Fas II     | Licensavtal                            | 40                         | 160                                   |
|                                                                                      |                        |                                                |      |                              |            |                                        |                            | <b>Medel 467</b>                      |
|                                                                                      |                        |                                                |      |                              |            |                                        |                            | <b>Median 480</b>                     |

\* Fas när avtalet ingicks

Källa: Bloomberg, Biomedtracker, Bolagssidor, Redeye Research

Vi räknar med ett mindre avtalsvärde jämfört med Alzstatin då det utgör ett mindre kliniskt behov. Vidare antar vi att AlzeCure tar ACD856 igenom fas I och Fas II-studier och visar på

| ACD856 (Kognition)               |      |            |
|----------------------------------|------|------------|
| Licensavtalsantaganden           | År   | MUSD       |
| Förskottsbetalning               | 2024 | 13         |
| Fas III initiering               | 2024 | 38         |
| NDA godkännande                  | 2027 | 38         |
| Försäljningsrelaterad milestone  | 2027 | 75         |
| Försäljningsrelaterad milestone2 | 2032 | 88         |
| <b>Total</b>                     |      | <b>250</b> |

**Royalty 17%**

Källa: Redeye Research

verklig proof-of-concept.

### Sannolikhet till att nå marknad

Vi sätter en ensiffrig sannolikhet till att nå marknad för ACD856, vilket vi anser är berättigat i det tidiga skede som ACD856 befinner sig i. Det närmsta två åren, vilket kan motivera en ökad sannolikhet till att nå marknad, har vi förhoppningar om att följande data kan presenteras:

- En god halveringstid i människa
- Tidiga effektsignaler på kognition

| ACD856: Utvecklingsrisk per fas |       |        |         |     |         |
|---------------------------------|-------|--------|---------|-----|---------|
| Preklinik                       | Fas I | Fas II | Fas III | NDA | Marknad |
| 100%                            | 60%   | 25%    | 60%     | 85% | 8%      |

Källa: Redeye Research

### Projektvärdering

| ACD856 (Kognition)                  |        |           |         |      |           |      |      |      |      |           |       |       |       |       |           |       |  |  |
|-------------------------------------|--------|-----------|---------|------|-----------|------|------|------|------|-----------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|--|--|
| (MUSD)                              | 2020   | 2021      | 2022    | 2023 | 2024      | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029      | 2030  | 2031  | 2032  | 2033  | 2034      | 2035  |  |  |
|                                     | Fas I  | Fas Ib/II | Fas III | NDA  |           |      |      |      |      |           |       |       |       |       |           |       |  |  |
| <b>Försäljning (US, 5EU, Japan)</b> |        |           |         |      |           |      |      |      |      |           |       |       |       |       |           |       |  |  |
| Försäljning                         | 0      | 0         | 0       | 0    | 0         | 0    | 0    | 705  | 773  | 985       | 1.160 | 1.396 | 1.540 | 1.582 | 1.624     | 1.444 |  |  |
| Royalty %                           | 17%    | 17%       | 17%     | 17%  | 17%       | 17%  | 17%  | 17%  | 17%  | 17%       | 17%   | 17%   | 17%   | 17%   | 17%       | 17%   |  |  |
| Royalty                             | 0      | 0         | 0       | 0    | 0         | 0    | 0    | 120  | 131  | 167       | 197   | 237   | 262   | 269   | 276       | 246   |  |  |
| Sannolikhet                         | 8%     | 8%        | 8%      | 8%   | 8%        | 8%   | 8%   | 8%   | 8%   | 8%        | 8%    | 8%    | 8%    | 8%    | 8%        | 8%    |  |  |
| Riskjusterat royalty                | 0,0    | 0,0       | 0,0     | 0,0  | 0,0       | 0,0  | 0,0  | 9,6  | 10,5 | 13,4      | 15,8  | 19,0  | 20,9  | 21,5  | 22,1      | 19,6  |  |  |
| I kronor                            | 0,0    | 0,0       | 0,0     | 0,0  | 0,0       | 0,0  | 0,0  | 90,1 | 98,8 | 125,9     | 148,3 | 178,5 | 196,8 | 202,2 | 207,6     | 184,6 |  |  |
| Milstolpsbetalningar                |        |           |         |      | Milestone |      |      |      |      | Milestone |       |       |       |       | Milestone |       |  |  |
|                                     |        |           |         |      | 50        |      |      |      |      | 113       |       |       |       |       | 88        |       |  |  |
| Sannolikhet                         |        |           |         |      | 15%       |      |      |      |      | 9%        |       |       |       |       | 8%        |       |  |  |
| Riskjusterade milstolpsättningar    |        |           |         |      | 7,5       |      |      |      |      | 10,1      |       |       |       |       | 6,7       |       |  |  |
| I kronor                            |        |           |         |      | 70,5      |      |      |      |      | 95,2      |       |       |       |       | 62,9      |       |  |  |
| <b>Utvecklingskostnader</b>         | -3,2   | -4,8      | -5,9    |      |           |      |      |      |      |           |       |       |       |       |           |       |  |  |
| I kronor                            | -30,00 | -45,00    | -55,00  |      |           |      |      |      |      |           |       |       |       |       |           |       |  |  |
| Riskjusterat värde                  | -3,2   | -4,8      | -5,9    | 0,0  | 7,5       | 0,0  | 0,0  | 19,7 | 10,5 | 13,4      | 15,8  | 19,0  | 27,6  | 21,5  | 22,1      | 19,6  |  |  |
| Skatt                               | 0,0    | 0,0       | 0,0     | 0,0  | 0,0       | 0,0  | 0,0  | -4,1 | -2,2 | -2,8      | -3,2  | -3,9  | -5,7  | -4,4  | -4,5      | -4,0  |  |  |
| Risk-justerat värde, efter skatt    | -3,2   | -4,8      | -5,9    | 0,0  | 7,5       | 0,0  | 0,0  | 15,7 | 8,3  | 10,6      | 12,5  | 15,1  | 21,9  | 17,1  | 17,5      | 15,6  |  |  |
| Diskonteringsfaktor                 | 0,88   | 0,74      | 0,63    | 0,53 | 0,45      | 0,38 | 0,32 | 0,28 | 0,23 | 0,20      | 0,17  | 0,14  | 0,12  | 0,10  | 0,09      | 0,07  |  |  |
| Riskjusterat NPV                    | -2,8   | -3,6      | -3,7    | 0,0  | 3,4       | 0,0  | 0,0  | 4,3  | 1,9  | 2,1       | 2,1   | 2,1   | 2,6   | 1,7   | 1,5       | 1,1   |  |  |

\*Utvecklingskostnader är risk-justerade

|                   |                  |
|-------------------|------------------|
| <b>Total rNPV</b> | <b>14,3 MUSD</b> |
|                   | 135 MSEK         |
|                   | 3,6 Per aktie    |

## Stärker pipeline genom inlicensierat projekt inom smärta

### VR1-projektet inom neuropatisk smärta

I början av 2020 tillkännagav Alzecure att de hade inlicensierat ett VR1-projekt. Målet är att utveckla en ny, topikal lokalbehandling inom neuropatisk smärta. Vår bedömning är att, eftersom bolaget ämnar utveckla just en topikal behandling, det primära syftet är att gå mot perifer neuropatisk smärta. Detta är när skadan och smärtan ligger utanför hjärnan och ryggmärgen.

Verkningsmekanismen är via TRPV1-receptorer som är en validerad signalväg inom smärta. VR1-projektet har sitt ursprung i 'Big Pharma'-miljön, närmare bestämt från Astrazeneca där flera av grundarna kommer ifrån. Vi antar därför att bolagets ledning känner detta smärtprojekt väl och ser en tydlig utvecklingsplan för det. Projektet befinner sig i klinisk utvecklingsfas.

Ur ett strategiskt bolagsperspektiv ser vi att Alzecure breddar sig och blir ett plattformsinriktat bolag med två tydliga indikationsområden med stora medicinska behov och där bolagets ledning har lång industriell erfarenhet inom; Alzheimers sjukdom och Smärta.

Vi anser också att Alzecure har kommit över detta projekt till en fördelaktig prislapp. Avtalet (med svenska Acturum Life AB) är av global karaktär och omfattar alla indikationer. Inga milestonesbetalningar kommer ske innan kliniska fas II-studier påbörjar, avtalet är inte heller föremål för någon förskotts betalning. Den första planerade studien täcks dessutom av befintlig kassa vilket är viktigt att betona.

## Neuropatisk smärta – drabbar miljontals individer globalt

### Sjukdomsbeskrivning och prevalens

Neuropatisk smärta definieras av smärta som härstammar som en direkt konsekvens av en skada eller sjukdom vilket påverkar det somatosensoriska systemet, det vill säga känselsystemet. Detta leder till en abnormal aktivering och smärtsignalering vilket medför ihållande kliniska karakteristika i antingen det centrala- eller perifera nervsystemet. Smärtsignalering, vilket är en fullständig normal och ofta livsnödvändig fysiologisk process, är alltså störd vid detta tillstånd. Det finns några distinktioner som skiljer neuropatisk smärta från 'normal' smärta (även benämnt nociceptiv smärta), såsom att det förstnämnda:

- Kan känna smärta utan närvaro av stimuli
- Smärtan som uppkommer är inte del av en läkande, skyddande eller helande process
- Föregås av en skada eller sjukdom av känselsystemet

Symptomen vid neuropatisk smärta varierar. Obehagliga sensationer i huden, stickningar, kittlingar, brännande smärta eller känslan av att få en elektrisk stöt är några av dem. Individer med neuropatisk smärta kan också uppleva abnormala responser på icke-smärtsamma (allodyni) eller smärtsamma stimuli (hyperalgesi).

Neuropatisk smärta kan uppstå på grund av olika skador och sjukdomar som drabbar känselsystemet: Nedan listar vi några av dem som kan orsaka detta tillstånd:

- **Toxicitet** (efter till exempel kemo- eller strålterapi behandling)

- **Infektioner** (till exempel HIV)
- **Metaboliska sjukdomar** (till exempel diabetes typ 2)
- **Traumatiska skador**
- **Kompressionsskador** (till exempel vid tumörtillväxt i vävnad)
- **Autoimmuna sjukdomar**
- **Medfödda sjukdomar** (till exempel multipel skleros)

Fysisk examination är en viktig del i att ställa diagnos. För att sedan säkerställa definitiv diagnos ska negativa eller positiva känselsignaler begränsade till området för skadan tillsammans med ett bekräftande nervavbildningstest som visualiserar skadan göras.

Datamonitor (2017) uppskattar att det var 30,5 miljoner prevalenta fall på marknaderna i USA, Japan och 5-EU (Frankrike, Italien, Spanien, Tyskland och Storbritannien). Denna siffra väntas öka till 37,8 miljoner år 2037. Ökningen är drivet inte minst av ökad förekomst av diabetes typ 2 och cancer.

Neuropatisk smärta är svårbehandlat, endast 50 - 70 procent beräknas svara på befintlig behandling. Vanligtvis tillämpas farmakologisk behandling, i till exempel USA är den behandlade kvoten med läkemedel strax över 70 procent. Kombination med icke-farmakologisk behandling eller enbart icke-farmakologisk behandling är dock inte ovanligt. Avseende icke-farmakologisk behandling inkluderar det kirurgiska ingrepp, fysioterapi och psykosocialterapi.

Inom farmakologisk behandling är någon av läkemedelsklasserna antikonvulsiva (kramplösande) läkemedel, antidepressiva läkemedel, opiater eller lokala anestetika vanligast, där den förstnämnda är att ses som första linjens behandling. Liksom vid annan smärtbehandling är det ett stort medicinskt behov att minska användandet av opiater på grund av dessa höga risk för missbruk och beroende.

## VR1-receptorer inom smärtsignalering

VR1-receptorn, även benämnd, TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) är en jonkanal som finns på känselnerv. En jonkanal är en passage i cellmembranet som kontrollerar den elektriska laddningen i cellen. TRPV1 upptäcktes i slutet av 90-talet då den identifierades baserat på dess respons till capsaicin, den aktiva ingrediensen i chilli peppar. Förutom capsaicin anses en låg Ph halt ha en aktiverande verkan på TRPV1. Det är annars främst som värmesensor som signalvägen förknippas med. Detta är också logiskt om man betänker den brännande känsla man får av att äta chilli peppar.

## Alzecures VR1-projekt

Uppreglering av TRPV1 har kopplats till sjukdomstillstånd såsom inflammatorisk smärta och perifert neuropatisk smärta vid diabetes. Vanliga verkningsmekanismer för att påverka aktiveringen av TRPV1 är att antingen blockera signalvägen, eller att överstimulera den. Alzecure's inlicensierade substans verkar som en antagonist på TRPV1-receptorn.

### Data

Alzecure's syfte med VR1-projektet är alltså att utveckla en topikal behandling mot neuropatisk smärta. Substansen inom VR1-projektet har tidigare genomgått ett flertal kliniska studier.

I en randomiserad fas I-studie utvärderades säkerhet, tolererbarhet och effekt i patienter med akut smärta. Studien utfördes på friska frivilliga som var planerade för att ta bort visdomständer. Efter borttagande och på begäran att få smärtstillande randomiserades 103 patienter till aktiv arm, placebo eller ett annat smärtstillande preparat. Alzecure's substans visade på en snabb analgetisk (smärtstillande) respons, dock med en kort durationseffekt. Utöver effekt tolererades substansen väl i studien. Det var inga signifikanta fall av hypertermi, det vill säga att kroppens temperaturreglering inte fungerar normalt, vilket har setts med andra TRPV1 antagonister.

I en annan randomiserad studie utvärderades Alzecure's substans som en potentiell behandling mot sura uppstötningar. 22 friska män randomiserades i denna placebokontrollerade, dubbelblindade studie med crossoverdesign (alla studiedeltagare får omgångsvis aktiv behandling och placebo). Under behandlingsdagar utsattes studiedeltagarna för smärtsam värme, utvidgning, elektrisk stöt och syra i matstrupan. Värme och trycksmärta på underarmen utgjorde kontrollstimuli. I matstrupan ökade smärtröskeln för värme med 23 och 28 procent vid behandling med 30 respektive 95 mg av den aktiva substansen. Hudtoleransen för värme ökade med 2,1 respektive 4,0 grader vid behandling med 30 och 95 mg aktiv substans. Smärtnivåerna för de andra stimuli var opåverkade med aktiv behandling. Samtliga studiedeltagare hade en kroppstemperaturökning med en medelsnittsökning på 0,4 respektive 0,7 grader med 30 och 95 mg behandling med den aktiva substansen. Substansen hade överlag en bra säkerhetsprofil.

Utöver de publicerade studierna har, såvitt vi känner till, även studier genomförts inom capsaicin- och värmeinducerad smärta samt smärtsam artros, varav den senare var en fas II-studie. Inom capsaicin- och värmeinducerad smärta förbättrades tillståndet efter 95 mg singeldos administration med aktiv substans. I den studien såg man även en långvarig effekt på minst fem timmar. I fas II-studien med smärtsam artros utvärderas 241 patienter med artros i knät. Den aktiva substansen (kapsel) administrerades två gånger dagligen under fyra veckor. Här sågs dock ingen analgetisk effekt på någon smärtvariabel.

Det som är viktigt att komma ihåg efter genomgång av de studier som har utförts är att den aktiva substansen har haft en oral formulering, och det har alltså varit i fråga om systemisk administration. Resultaten ska därför inte anses vara direkt överförbara till det syfte som Alzeure har med substansen, dels då bolaget ämnar utveckla en topikal behandling, dels då bolaget går mot neuropatisk smärta vilket inte substansen har prövats mot tidigare. Vi belyser dessa studier för att:

- Substansen har prövats i patienter och har tätt sig säker och tolerabel
- Effektsignaler har observerats och den vetenskapliga rationalen för verkningsmekanismen inom smärta är validerad

### Utvecklingsplan

Då detta projekt inlicensierades nyligen har Alzecure inte kommunicerat mer än att de planerar att inleda en fas Ib-studie med den nya formuleringen under andra halvåret 2020. Vi ser fram emot att ta del av mer information om utvecklingsplanen under året. Vår förhoppning är att fas Ib-studien ska designas på ett sådant sätt att den genererar viktiga data om säkerhet, tolererbarhet och effekt vilket banar för väg för studieupplägget i en större, proof-of-concept studie (fas II) inom neuropatisk smärta. En sådan studie menar vi skulle kunna initieras under andra halvåret, 2021. Ser dessa data bra ut finns det möjligheter att gå in i ett fas III-program enligt vår mening. Detta ligger dock längre fram i tiden.

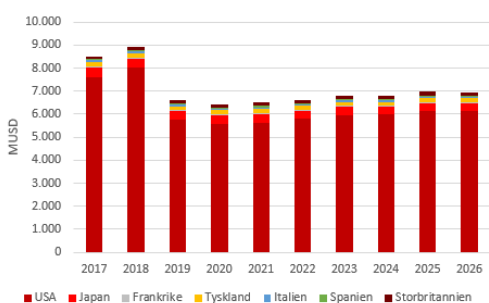


## Marknadsmöjligheter och estimat inom Neuropatisk smärta

### Marknad och konkurrenslandskap

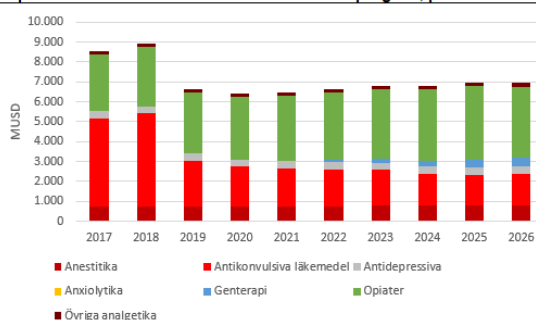
Enligt Datamonitor uppgår den nuvarande läkemedelsmarknaden mot neuropatisk smärta till över 8 miljarder USD. USA är den totalt dominerande marknaden, och står för mer än 90 procent av försäljningen. Antikonvulsiva läkemedel och opiater är de två klasser som dominerar marknaden. Per läkemedel har Lyrica (Pfizer/Eisai) haft en ledande position på marknaden. Lyrica är ett antikonvulsivt läkemedel med en verkningsmekanism där den binder till en subenhet på en jonkanal, på engelska benämnd voltgäge-dependent calcium channel, och modulerar därmed inflödet av neuronal kalciumjon. Sedan december 2018 är dock Lyrica utsatt för generisk konkurrens i USA, varför försäljningen väntas falla tillbaka ordentligt. Detta är också anledningen till att nuvarande marknad spås minska under de närmaste åren.

Neuropatisk smärta - Total läkemedelsmarknad och prognos, per land



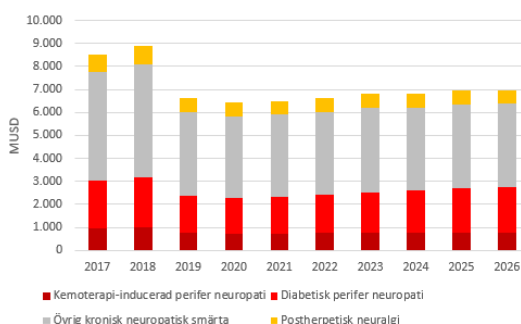
Källa: Datamonitor, Redeye Research

Neuropatisk smärta - Total läkemedelsmarknad och prognos, per läkemedelsklass



Källa: Datamonitor, Redeye Research

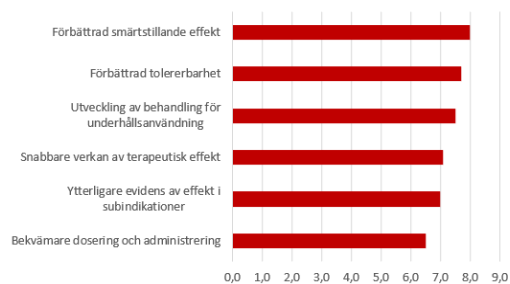
Neuropatisk smärta - Total läkemedelsmarknad och prognos, per subindikation



Källa: Datamonitor, Redeye Research

Enligt Datamonitors enkätundersökning bland allmänläkare och specialister på de största marknaderna är de största medicinska behoven som framgår av figuren nedan.

Neuropatisk smärta - De största medicinska behoven



Datamonitors enkätundersökning bland allmänläkare rankar de medicinska behoven från en skala 1 - 10. Desto högre snittranking desto större medicinskt behov  
Källa: Datamonitor, Redeye Research

Det största medicinska behovet kan relateras till att alltför många patienter får otillräcklig effekt eller inte svarar alls på tillgänglig behandling. Detta gäller för såväl smärtstillande, anestetika och opiater. Vi tolkar det som att marknaden efterfrågar nya, innovativa läkemedel som kan bättre behandla de underliggande mekanismerna i sjukdomstillståndet. De flesta läkemedlen på marknaden och i pipeline går mot etablerade smärtsignalvägar, oftast en jonkanal, där de verkar genom att blockera eller modulera aktiviteten för att åstadkomma smärtlättning. Undantaget i pipeline är genterapi som strävar efter att bota den underliggande skadan. Inom det fältet finns det bland annat en läkemedelskandidat i fas III mot diabetes-neuropati.

Förbättrad biverkansprofil är att relatera till att så många som 60 – 70 procent av patienterna avbryter behandling efter drygt ett halvår. Flera av de smärtstillande och anestetika läkemedlen, speciellt vid kombinationsterapier, orsakar yrsel och sömnhet. Med opiater medföljer risken för att utveckla tolerans, beroende och missbruk.

Det tredje största medicinska behovet enligt Datamonitor är att relatera till den låga innovation som har varit inom fältet. Det senaste läkemedlet som godkändes var 2012, läkarna har således mestadels äldre läkemedel att tillgå vilka har en utmanande biverkansprofil.

Att gå mot TRPV1 anser vi uppfyller flera av de medicinska behoven. Alzecure är dock inte ensamt inom detta fält. Det är inte heller särskilt förvånande då TRPV1 är en etablerad signalväg inom smärta. Det vi framförallt tilltalas av med Alzecures approach är den topikal formuleringen, med TRPV1 som målprotein och verkningsmekanismen som en antagonist.

| Perifer neuropatisk smärta: Konkurrensmatris |                            |                                                                                                                       |                                       |                        |                                            |                               |                                        |
|----------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
|                                              | VR1 (Alzecure Pharma)      | Qutenza (Grünenthal GmbH)                                                                                             | CMX-020 (Cmxtwenty)                   | Zostrix (Abbvie)       | Neuropathic Pain Program (Bsense Bio)      | Lidoderm (Endo International) | PPTGR (Tetra Bio-Pharma Inc.)          |
| Målprotein                                   | TRPV1                      | TRPV1                                                                                                                 | CB1* receptor / CB2* receptor / TRPV1 | TRPV1                  | Kv7_2/3, TRPV1                             | Sodium channels (Jonkanal)    | CB1* receptor / CB2* receptor / TRPV1  |
| Administration                               | Topikal                    | Topikal                                                                                                               | Intravenös, Oral                      | Topikal                | N/A                                        | Topikal, transdermal          | Topikal                                |
| Läkemedelstyp                                | Småmolekyl                 | Småmolekyl                                                                                                            | Småmolekyl                            | Småmolekyl             | Småmolekyl                                 | Småmolekyl                    | Småmolekyl                             |
| Indikation                                   | Perifer neuropatisk smärta | Diabetisk perifer neuropati, Postherpetisk neuralgi (PHN), Neuropatisk smärta                                         | Neuropatisk smärta                    | Postherpetisk neuralgi | Neuropatisk smärta                         | Postherpetisk neuralgi        | Kemoterapi inducerad perifer neuropati |
| Verkningsmekanism                            | Antagonist                 | Agonist                                                                                                               | Multimodal                            | Agonist                | Aktivering av Kv7_2/3, Inhibering av TRPV1 | Antagonist                    | N/A                                    |
| Status                                       | Fas I                      | Qutenza är godkänd i Europa med en bredare 'label' av perifer neuropatisk smärta än i USA där den är godkänd för PHN. | Fas I                                 | Godkänd                | Preklinisk                                 | Godkänd                       | IND                                    |

\* CB1 receptor - Cannabinoid-1 receptor, CB2 receptor - Cannabinoid-2 receptor  
Källa: Biomedtrackers, Bolagssidor, Redeye Research

## Projektestimat VR1

### Försäljningsmodell

- Vi utgår från prevalensen för perifer neuropatisk smärta, med dess subindikationer diabetisk perifer neuropati, kemoterapi inducerad perifer neuropati och postherpetisk neuralgi.
- Behandling inom neuropatisk smärta är ett heterogent fält, med hög konkurrens från generika. Det kommer bli angeläget för Alzecure att hitta sin position på marknaden, och gå mot en väldefinierad population. Med genombrottet av generika och medföljande lägre priser inom första linjens behandling anser vi att det kan vara en bättre positionering att gå mot de patienter som inte svarar på första linjens behandling (primärt Lyrica) och istället ta ut ett prispremium.
- I nivå med de existerande läkemedlen antar vi vidare en låg fullföljningskvot.

| VR1: Försäljningsmodell                                                    |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
|                                                                            | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       | 2031       | 2032       | 2033       | 2034       | 2035       |     |
| <b>Prevalenta och diagnosticerade fall, Perifer neuropatisk smärta (m)</b> |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 5,4        | 5,5        | 5,5        | 5,6        | 5,6        | 5,7        | 5,7        | 5,8        | 5,8        |     |
| 5EU                                                                        | 1,4        | 1,4        | 1,5        | 1,5        | 1,5        | 1,5        | 1,5        | 1,5        | 1,6        |     |
| Japan                                                                      | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        |     |
| <b>Behandlingskvot (läkemedel), Perifer neuropatisk smärta (m)</b>         |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 4,3        | 4,4        | 4,4        | 4,5        | 4,5        | 4,5        | 4,6        | 4,6        | 4,7        | 80% |
| 5EU                                                                        | 1,1        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 80% |
| Japan                                                                      | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 80% |
| <b>Svarar ej på 1:a linjens behandling, perifer neuropatisk smärta (m)</b> |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 2,2        | 2,2        | 2,2        | 2,2        | 2,3        | 2,3        | 2,3        | 2,3        | 2,3        | 50% |
| 5EU                                                                        | 0,6        | 0,6        | 0,6        | 0,6        | 0,6        | 0,6        | 0,6        | 0,6        | 0,6        | 50% |
| Japan                                                                      | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 50% |
| <b>Marknadspenetration, VR1 %</b>                                          |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 3,0%       | 3,5%       | 5,5%       | 7,0%       | 9,0%       | 10,0%      | 10,0%      | 10,0%      | 8,0%       |     |
| 5EU                                                                        | 3,0%       | 3,5%       | 5,5%       | 7,0%       | 9,0%       | 10,0%      | 10,0%      | 10,0%      | 8,0%       |     |
| Japan                                                                      | 3,0%       | 3,5%       | 5,5%       | 7,0%       | 9,0%       | 10,0%      | 10,0%      | 10,0%      | 8,0%       |     |
| <b>Behandlade patienter, VR1 (m)</b>                                       |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 0,065      | 0,076      | 0,121      | 0,156      | 0,203      | 0,227      | 0,229      | 0,231      | 0,187      |     |
| 5EU                                                                        | 0,017      | 0,020      | 0,032      | 0,042      | 0,054      | 0,060      | 0,061      | 0,061      | 0,050      |     |
| Japan                                                                      | 0,004      | 0,005      | 0,008      | 0,010      | 0,012      | 0,014      | 0,014      | 0,014      | 0,011      |     |
| <b>Fullföljningskvot (m)</b>                                               |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 0,026      | 0,031      | 0,049      | 0,062      | 0,081      | 0,091      | 0,092      | 0,093      | 0,075      | 40% |
| 5EU                                                                        | 0,007      | 0,008      | 0,013      | 0,017      | 0,022      | 0,024      | 0,024      | 0,025      | 0,020      | 40% |
| Japan                                                                      | 0,002      | 0,002      | 0,003      | 0,004      | 0,005      | 0,006      | 0,006      | 0,006      | 0,004      | 40% |
| <b>Årligt behandlingspris, VR1 (\$)</b>                                    |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 3.500      | 3.500      | 3.500      | 3.500      | 3.500      | 3.500      | 3.500      | 3.500      | 3.500      |     |
| 5EU                                                                        | 1.750      | 1.750      | 1.750      | 1.750      | 1.750      | 1.750      | 1.750      | 1.750      | 1.750      |     |
| Japan                                                                      | 2.100      | 2.100      | 2.100      | 2.100      | 2.100      | 2.100      | 2.100      | 2.100      | 2.100      |     |
| <b>Årlig försäljning, VR1 (MUSD)</b>                                       |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |
| US                                                                         | 91         | 107        | 170        | 219        | 284        | 318        | 321        | 324        | 261        |     |
| 5EU                                                                        | 12         | 14         | 23         | 29         | 38         | 42         | 43         | 43         | 35         |     |
| Japan                                                                      | 3          | 4          | 6          | 8          | 10         | 12         | 12         | 12         | 9          |     |
| <b>Totalt</b>                                                              | <b>106</b> | <b>125</b> | <b>199</b> | <b>256</b> | <b>332</b> | <b>372</b> | <b>375</b> | <b>379</b> | <b>305</b> |     |

Källa: Redeye Research

### Partneravtal och utvecklingskostnader i egen regi

Även om vi inte vet så mycket om VR1-projektet idag, tilltalas vi av möjligheten för Alzecure att få något av en nischposition på marknaden mot en väldefinierad patientgrupp inom detta tillstånd. Ett sådant projekt tror vi även kan locka partnerintresse hos en något mindre läkemedelsaktör men som redan har ett starkt fäste inom smärttillstånd och med etablerade sälj och distributionskanaler men där de kan eller är utsatt för generisk konkurrens.

Däriigenom finns det en rational för en sådan aktör att inlicensiera projekt där försäljning kan bibehållas eller på nytt ta fart.

| VR1-projekt: Referensavtal inom neuropatisk smärta |              |                                     |      |                                |      |                   |                                       |                                                                     |
|----------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|------|--------------------------------|------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Licensgivare                                       | Licenstagare | Molekyl - Målklass - Läkemedelstyp  | År   | Indikation                     | Fas* | Förskottsbeläning | Totalt potentiellt avtalsvärde (MUSD) | Kommentar                                                           |
| Dong-A ST                                          | NeuroBo      | DA-9801 - NGF-receptor - Småmolekyl | 2018 | Diabetisk perifer neuropati II |      | 2                 | 180                                   | Royalties och ett fem procentligt ägande i NeuroBo ingick i avtalet |

\* Fas när avtalet ingicks

Källa: Bloomberg, Biomedtracker, Bolagssidor, Redeye Research

| VR1 (Neuropatisk smärta)         |      |            |
|----------------------------------|------|------------|
| Licensavtalsantaganden           | År   | MUSD       |
| Förskottsbeläning                | 2024 | 10         |
| Fas III initiering               | 2024 | 15         |
| NDA godkännande                  | 2027 | 15         |
| Försäljningsrelaterad milestone  | 2027 | 30         |
| Försäljningsrelaterad milestone2 | 2032 | 30         |
| <b>Total</b>                     |      | <b>100</b> |
| <b>Royalty</b>                   |      | <b>18%</b> |

Källa: Redeye Research

Om Alzecure kommer gå mot en något snävare patientpopulation kommer det rent regulatoriskt behöva mindre kliniska prövningar i patientpopulation. Det är många år kvar av utveckling, men vi ser denna indikation som där Alzecure just nu är minst partnerberoende, och där man även skulle kunna ta substansen delvis igenom fas III-studier i egen regi på utvalda marknader. Det återstår dock att se hur utvecklingsplanen utkristalliseras. I nuläget intar vi en något standardmässig approach, där Alzecure tar projektet igenom proof-of-concept-studier innan projektet utlicensieras.

### Sannolikhet att nå marknad

Vi sätter en sannolikhet i nivå med snittet för ett fas I/II-projekt. Vi har gått igenom tidigare data och anser att effektsignaler har demonstrerats i tidigare studier. Detta har dock varit med en annan formulering. Vi vill se först att den topikala formuleringen visar bra data redan i den planerade fas Ib-studien innan vi är beredda att justera vår sannolikhet.

| VR1: Utvecklingsrisk per fas |       |        |         |     |         |
|------------------------------|-------|--------|---------|-----|---------|
| Preklinik                    | Fas I | Fas II | Fas III | NDA | Marknad |
| 100%                         | 70%   | 37%    | 60%     | 85% | 13%     |

Källa: Redeye Research

### Projektvärdering

#### VR1 (Neuropatisk smärta) (MUSD)

|                                         | 2020   | 2021   | 2022   | 2023   | 2024      | 2025 | 2026 | 2027      | 2028 | 2029      | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | 2035 |
|-----------------------------------------|--------|--------|--------|--------|-----------|------|------|-----------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|
|                                         | Fas Ib |        | Fas II |        | Fas III   |      |      | NDA       |      |           |      |      |      |      |      |      |
| <b>Försäljning (US, 5EU, Japan)</b>     |        |        |        |        |           |      |      |           |      |           |      |      |      |      |      |      |
| Försäljning                             | 0      | 0      | 0      | 0      | 0         | 0    | 0    | 106       | 125  | 199       | 256  | 332  | 372  | 375  | 379  | 305  |
| Royalty %                               | 18%    | 18%    | 18%    | 18%    | 18%       | 18%  | 18%  | 18%       | 18%  | 18%       | 18%  | 18%  | 18%  | 18%  | 18%  | 18%  |
| Royalty                                 | 0      | 0      | 0      | 0      | 0         | 0    | 0    | 19        | 23   | 36        | 46   | 60   | 67   | 68   | 68   | 55   |
| Sannolikhet                             | 13%    | 13%    | 13%    | 13%    | 13%       | 13%  | 13%  | 13%       | 13%  | 13%       | 13%  | 13%  | 13%  | 13%  | 13%  | 13%  |
| <b>Riskjusterad royalty</b>             | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0       | 0,0  | 0,0  | 2,5       | 2,9  | 4,7       | 6,0  | 7,8  | 8,7  | 8,8  | 8,9  | 7,1  |
| I kronor                                | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0       | 0,0  | 0,0  | 23,4      | 27,6 | 43,8      | 56,3 | 73,0 | 81,8 | 82,6 | 83,3 | 67,2 |
| <b>Milstolpsbetalningar</b>             |        |        |        |        |           |      |      |           |      |           |      |      |      |      |      |      |
| Sannolikhet                             |        |        |        |        | Milestone |      |      | Milestone |      | Milestone |      |      |      |      |      |      |
|                                         |        |        |        |        | 25        |      |      | 45        |      | 30        |      |      |      |      |      |      |
| <b>Riskjusterade milstolpsättningar</b> |        |        |        |        | 26%       |      |      | 16%       |      | 13%       |      |      |      |      |      |      |
| I kronor                                |        |        |        |        | 6,5       |      |      | 7,0       |      | 4,0       |      |      |      |      |      |      |
|                                         |        |        |        |        | 60,9      |      |      | 65,7      |      | 37,2      |      |      |      |      |      |      |
| <b>Utvecklingskostnader</b>             | -1,8   | -1,4   | -4,3   | -1,6   |           |      |      |           |      |           |      |      |      |      |      |      |
| I kronor                                | -17,00 | -13,00 | -40,00 | -15,00 |           |      |      |           |      |           |      |      |      |      |      |      |
| <b>Riskjusterat värde</b>               | -1,8   | -1,4   | -4,3   | -1,6   | 6,5       | 0,0  | 0,0  | 9,5       | 2,9  | 4,7       | 6,0  | 7,8  | 12,7 | 8,8  | 8,9  | 7,1  |
| Skatt                                   | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0    | 0,0       | 0,0  | 0,0  | -2,0      | -0,6 | -1,0      | -1,2 | -1,6 | -2,6 | -1,8 | -1,8 | -1,5 |
| <b>Riskjusterat värde, efter skatt</b>  | -1,8   | -1,4   | -4,3   | -1,6   | 6,5       | 0,0  | 0,0  | 7,5       | 2,3  | 3,7       | 4,8  | 6,2  | 10,1 | 7,0  | 7,0  | 5,7  |
| <b>Diskonteringsfaktor</b>              | 0,88   | 0,74   | 0,63   | 0,53   | 0,45      | 0,38 | 0,32 | 0,28      | 0,23 | 0,20      | 0,17 | 0,14 | 0,12 | 0,10 | 0,09 | 0,07 |
| <b>Riskjusterad NPV</b>                 | -1,6   | -1,0   | -2,7   | -0,9   | 2,9       | 0,0  | 0,0  | 2,1       | 0,5  | 0,7       | 0,8  | 0,9  | 1,2  | 0,7  | 0,6  | 0,4  |

\*Utvecklingskostnader är riskjusterade

|                   |               |
|-------------------|---------------|
| <b>Total rNPV</b> | 5,1 MUSD      |
|                   | 48 MSEK       |
|                   | 1,3 Per aktie |

## Finansiella prognoser

Som för övriga biotechbolag utan löpande intäkter är det kostnadsförbrukningen och likvida medel som är de viktigaste aspekterna att bevaka. Vi räknar med att bolaget kan erhålla intäkter från licensavtal tidigast under 2024 i vårt huvudscenario.

Vid årsskiftet 19/20 rapporterade Alzecure likvida medel om 182 MSEK. Under 2018 och 2019 hade bolaget ett rörelseresultat på -39,8 respektive -51,1 MSEK. Även om vi räknar med att kostnaderna kommer öka under de närmsta åren kan vi inte anse annat än att den finansiella situationen är osedvanligt stark jämfört med flera andra skandinaviska biotechbolag i tidig fas. Vår bedömning är att nuvarande likvida medel räcker 2021 ut.

I vår resultaträkning nedan ska beaktas att forskningskostnaderna är i mångt och mycket riskjusterade från och med 2021.

| <b>Alzecure Pharma: Resultaträkning</b> |              |              |              |              |               |              |
|-----------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| <b>(MSEK)</b>                           | <b>2018</b>  | <b>2019E</b> | <b>2020E</b> | <b>2021E</b> | <b>2022E</b>  | <b>2023E</b> |
| Intäkter                                | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0           | 0,0          |
| Övriga rörelseintäkter                  | 3,9          | 0,2          | 0,0          | 0,0          | 0,0           | 0,0          |
| <b>Totala intäkter</b>                  | <b>3,9</b>   | <b>0,2</b>   | <b>0,0</b>   | <b>0,0</b>   | <b>0,0</b>    | <b>0,0</b>   |
| <b>Rörelsekostnader</b>                 |              |              |              |              |               |              |
| Forskningskostnader                     | -36,9        | -44,8        | -72,0        | -82,0        | -132,4        | -53,0        |
| Administrationskostnader                | -2,6         | -6,0         | -8,0         | -9,0         | -9,2          | -9,4         |
| Övriga rörelsekostnader                 | -0,3         | -0,3         | -0,3         | -0,3         | -0,5          | -0,5         |
| <b>Totala rörelsekostnader</b>          | <b>-39,8</b> | <b>-51,1</b> | <b>-80,3</b> | <b>-91,3</b> | <b>-142,1</b> | <b>-62,9</b> |
| <b>Rörelseresultat</b>                  | <b>-35,9</b> | <b>-50,9</b> | <b>-80,3</b> | <b>-91,3</b> | <b>-142,1</b> | <b>-62,9</b> |
| Finansnetto                             | -0,1         | 0,1          | 0,0          | 0,0          | 0,0           | 0,0          |
| <b>Resultat före skatt</b>              | <b>-36,0</b> | <b>-50,9</b> | <b>-80,3</b> | <b>-91,3</b> | <b>-142,1</b> | <b>-62,9</b> |
| Skatt                                   | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0          | 0,0           | 0,0          |
| <b>Årets resultat</b>                   | <b>-36,0</b> | <b>-50,9</b> | <b>-80,3</b> | <b>-91,3</b> | <b>-142,1</b> | <b>-62,9</b> |

Källa: Redeye Research

\* Riskjusterat

## Värdering

### Nyckelantaganden

Några av våra nyckelantaganden framgår i tabellen nedan. Ackumulerade underskott har tagits i beaktande i värderingen.

|                                    | Generiskt | Base   | Bull   | Bear   |
|------------------------------------|-----------|--------|--------|--------|
| <b>Nyckelantaganden</b>            |           |        |        |        |
| Skattesats                         | 20,6%     |        |        |        |
| SEK/USD                            | 9,4       |        |        |        |
| Antal utestående aktier            | 37,766    |        |        |        |
| WACC                               | 18%       |        |        |        |
| Riskfria räntan                    | 2%        |        |        |        |
| <b>Alzstatin parametrar</b>        |           |        |        |        |
| Förskottsbetalning (45 MUSD)*      |           | 2024   | 2022   |        |
| Sannolikhet                        |           | 5%     | 10%    | 0%     |
| Marknadspenetration                |           | 8%     | 10%    | 0%     |
| Pris - årlig behandling i USA (\$) |           | 25.000 | 25.000 | 20.000 |
| <b>ACD856 parametrar</b>           |           |        |        |        |
| Sannolikhet                        |           | 8%     | 8%     | 0%     |
| Marknadspenetration                |           | 15%    | 15%    | 0%     |
| Pris - årlig behandling i USA (\$) |           | 12.000 | 12.000 | 10.000 |
| <b>VR1-parametrar</b>              |           |        |        |        |
| Sannolikhet                        |           | 13%    | 13%    | 13%    |
| Marknadspenetration                |           | 10%    | 10%    | 10%    |
| Pris - årlig behandling (\$)       |           | 3.500  | 3.500  | 3.500  |

\* Bull Case sätts sannolikheten till 100%, och 11% i Base Case  
Källa: Redeye Research

Vår projektvärdering för Alzstatin, ACD856 och VR1 framgår i tidigare sektioner. Tillsammans med likvida medel och med avdrag för gemensamma kostnader leder det till följande värdering i vårt Base Case:

| <b>Alzecure Pharma: Projektvärdering</b>                               |                      |           |             |                 |                                |                             |            |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| Projekt                                                                | Indikation           | Fas       | Sannolikhet | Toppförsäljning | NPV (MSEK),<br>ej riskjusterat | NPV (MSEK),<br>riskjusterat | Per aktie  |
| <b>Alzheimers sjukdom - Sjukdomsmodifierande behandling</b>            |                      |           |             |                 |                                |                             |            |
| Alzstatin                                                              | Alzheimers sjukdom   | Preklinik | 5%          | 5.100           | 4.217                          | 154                         | 4,1        |
| <b>Alzheimers sjukdom - Symptomlindrande behandling (Neurorestore)</b> |                      |           |             |                 |                                |                             |            |
| ACD856                                                                 | Kognitiv dysfunktion | Fas I     | 8%          | 1.600           | 2.634                          | 135                         | 3,6        |
| <b>Smärta</b>                                                          |                      |           |             |                 |                                |                             |            |
| VR1                                                                    | Neuropatisk smärta   | Fas I     | 13%         | 380             | 648                            | 48                          | 1,3        |
| <b>Optioner ('Free of charge') i vår värderingsmodell</b>              |                      |           |             |                 |                                |                             |            |
| ACD855                                                                 | Ögon                 | Preklinik |             |                 |                                |                             |            |
| TrkA-NAM (Neurorestore/Smärta)                                         | Smärta vid artros    | Preklinik |             |                 |                                |                             |            |
| <b>Motiverat projektvärde</b>                                          |                      |           |             |                 |                                | <b>337</b>                  | <b>8,9</b> |
| Likvida medel (2019-12-31)                                             |                      |           |             |                 |                                | 182                         | 4,8        |
| Delade kostnader                                                       |                      |           |             |                 |                                | -94                         | -2,5       |
| <b>Totalt värde, projektvärde</b>                                      |                      |           |             |                 |                                | <b>426</b>                  | <b>11</b>  |

Källa: Redeye Research

Nedan presenterar vi vår värderingssammanfattning, vilket även inkluderar vårt Bull- och Bear Case scenario. Bull- och Bear Case baseras på möjliga utfall i projektportföljen under de närmsta två åren.

## Värderingssammanfattning

### Bear Case 2 SEK

- I vårt Base Case antar vi ett fortsatt depressivt sentiment för biotechbolag i tidig utvecklingsfas.
- Vidare räknar vi med få konkreta framsteg i bolagets projektportfölj under de närmsta två åren

### Base Case 11 SEK

- Vår SOTP-modell (se ovan) utgör vårt Base Case

### Bull Case 30 SEK

- Vår modellering i vårt optimistiska scenario hänförs främst till bolagets möjligheter att ingå tidigt partneravtal av betydande storlek. Vi applicerar detta på Alzstatinprojektet, men tycker att det finns en lovande möjlighet även för TrkA-NAM-projektet för ett tidigt partneravtal
- I övrigt räknar vi med att Alzecure avancerar sin portfölj under de närmsta åren, främst inom Alzheimer

#### Alzecure Pharma: Sammanfattning av scenariovärdering

|                   | Bear | Base | Bull |
|-------------------|------|------|------|
| Per aktie         | 2    | 11   | 30   |
| Potential / Risk* | -41% | 227% | 792% |

\* Baserat på stängningskurs den 16 mars; 3,4 kronor per aktie  
Källa: Redeye Research

## Känslighetsanalys

Mot bakgrund av vårt höga avkastningskrav, präglad av rådande börssentiment, är det relevant att belysa dess påverkan på vårt Base Case.

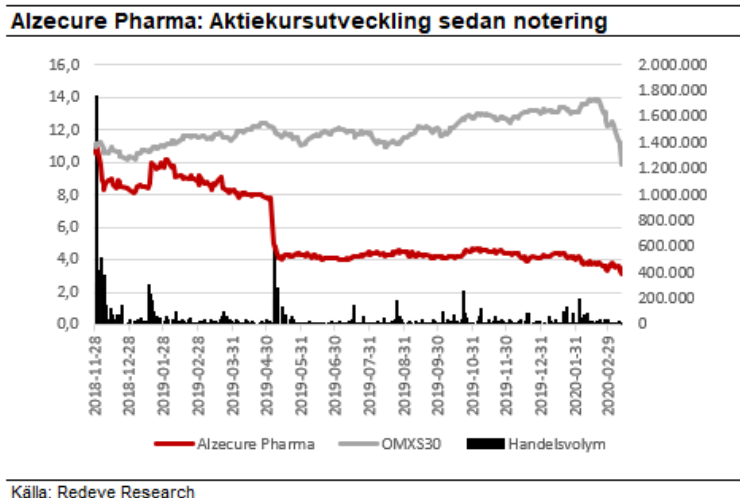
|           | WACC  |       |       |       |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           | 16,0% | 17,0% | 18,0% | 19,0% | 20,0% |
| Per aktie | 14    | 12    | 11    | 10    | 9     |

Källa: Redeye Research

## Aktiekursdiskussion

Alzecure noterade sin aktie på OMX Stockholm First North i slutet av 2018. Utvecklingen har inte varit tillfredsställande. Nyheten om att Alzecure fick sätta tillbaka sin då längst framskridna läkemedelskandidat (ACD855) i preklinik och byta inriktning medförde ett större aktiekurstapp. Vad vi också ser som bekymmersamt är att sentimentet i aktien har under långa perioder varit på dystra nivåer, reflekterandes en svag aptit för tidiga biotechbolag, inte

minst för ett bolag vars primära fokus har varit Alzheimer som är en notoriskt svår indikation att få genombrott inom.



Vad vi menar att aktiemarknaden förbiser är att dels att AlzeCure i nuläget är välfinansierat, dels att de är ett plattformsbolag med stark vetenskaplig förankring. Därutöver har bolaget, sedan drygt ett år tillbaka, ett nästan lika starkt fokus inom Smärttillstånd som Alzheimer. Vi menar att detta är riskminimerande aspekter i caset.

Det är en utmaning att ta upp bevakning på ett biotechbolag i detta historiska skede. Med coronavirusets framfart och turbulens på oljemarknaden har det lett till en börsnedgång under de senaste veckorna som saknar motstycke. Inom småbolagssektorn har det lett till en total avsaknad av riskapit.

Vi tar delvis höjd för avsaknaden av riskapit genom att sätta ett högt avkastningskrav (WACC), och som ofta när vi tar upp bevakning på binära forskningsbolag sker det med ett brett spann i våra scenariorvärderingar. Vi kan dock inte sia om när riskapiten till småbolagssektorn återvänder, men befarrar att det kan ta tid.

I AlzeCures fall handlar det om att leverera värden i projekten och flytta fram positionerna i portföljen. Vi räknar inte med att några renodlade proof-of-concept resultat kommer att kunna presenteras under de närmsta två åren. Däremot menar vi att värdehöjande åtgärder kan tas inom både Neurostore och Alzstatin om man tillsammans med att visa säkerhet och tolererbarhet för bolagets substanser, också kan fånga upp tidiga effektsignaler.

Partneravtal med en 'Big Pharma'- eller specialistaktör ligger alltid med som en joker i biotechkortleken. Det finns en möjlighet till det i AlzeCures fall, och tycker det är lite extra kittlande inom TrkA-NAM, ett projekt som ännu inte är medtagen i vår värdering.

Omvärldsfaktorer inom läkemedelsindustrin, inte minst inom Alzheimercommunityt, kan skapa rejäla omskakningar på aktiekursen hos bolag som är aktiva inom fältet. Vi såg flera tecken på det under 2018 och 2019, främst med BAN2401 och turerna med aducanumab. Under innevarande år väntas Biogen ansöka om marknadsgodkännande för aducanumab hos FDA. De största svängningarna för dessa antikroppar har dock varit att relatera till när resultat eller fördjupade data har presenterats. Detta är inget vi förväntar oss under innevarande år, utan ansökan i sig följt av ställningstagande från FDA i slutet av året eller under 2021 utgör i nuläget de viktigaste triggers i Alzheimercommunityt som vi ser det i nuläget.



## Appendix – Ledning och styrelse

| Namn                | Position                     | Innehav        | Erfarenhet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ledning</b>      |                              |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Martin Jönsson      | CEO                          | Inga           | Martin har mer än 20 års global erfarenhet läkemedelsindustrin i olika ledande befattningar och seniora positioner. Närmast kommer Martin från Ferring Pharmaceuticals i USA där han bland annat var affärsområdeschef för ett antal terapiområden. Martin har en magisterexamen i företags ekonomi från Lunds universitet med studier även vid universitetet i Freiburg samt vid University of Ottawa i Kanada. |
| Johan Sandin        | CSO                          | 850,000 aktier | Johan Sandin är beteendefarmakolog inom neurologiområdet med betydande internationell akademisk och industriell erfarenhet. Han har sedan 2003 erfarenhet från chefsbefattningar på AstraZeneca inom CNS området. Johan innehar en Ph.D. från Karolinska Institutet.                                                                                                                                             |
| An van Es-Johansson | CMO                          | 82,000 aktier  | An van Es-Johansson har gedigen erfarenhet av industriell läkemedelsutveckling från ledande positioner på stora internationella läkemedelsbolag såsom Sobi, Eli Lilly och Roche. Hon är för närvarande styrelseledamot i Biolvent International AB, Medivir och ett flertal andra bolag. An innehar en M.D. från Erasmus University, Rotterdam.                                                                  |
| Birgitta Lundvik    | CFO                          | 65,000 aktier  | Birgitta Lundvik har mer än 25-års erfarenhet från mjukvaru-, life science- och fastighetsbolag, där hon dessutom varit involverad i flertalet M&A-projekt. Birgitta innehar en MSc i företags ekonomi från Uppsala Universitet och en MBA i finans från Handelshögskolan i Stockholm.                                                                                                                           |
| Matthias Rother     | Medical Director             | -              | Matthias Rother besitter bred erfarenhet av läkemedelsutveckling från roller såsom Medical Director för Neuroscience på Sanofi. Han har fokuserat på CNS området och drivit över 100 kliniska studier i olika faser. Matthias innehar en M.D. från Friedrich-Schiller University, Jena.                                                                                                                          |
| Gunnar Nordvall     | Director Medicinal Chemistry | 852,000 aktier | Gunnar Nordvall är expert inom läkemedels- och beräkningskemi med 30 års erfarenhet inom CNS området. Han har innehaft ett flertal ledande roller inom AstraZeneca såsom projektledare och Principal Scientist. Gunnar är legitimerad apotekare och har en Ph.D. i Läkemedelskemi från Uppsala Universitet.                                                                                                      |
| Pontus Forsell      | Director Pharmacology        | 853,643 aktier | Pontus Forsell har 20 års erfarenhet från chefsbefattningar på olika biotech- och läkemedelsföretag, såsom Biolipox, Orexo, Merck och AstraZeneca. Hans expertis ligger inom de tidigaste faserna av läkemedelsutveckling. Pontus innehar en Ph.D. i Medicinsk Biokemi och Biofysik från Karolinska Institutet.                                                                                                  |
| Johan Lundkvist     | Director Disease Biology     | 850,000 aktier | Johan Lundkvist har en akademisk karriär inom neurobiologi och demenssjukdomar med ett speciellt fokus på Alzheimers sjukdom. Han blev docent vid Karolinska Institutet 2005 och har 14 års erfarenhet av läkemedelsutveckling från bland annat AstraZeneca. Johan innehar en Ph.D. i Neurokemi och Neurotoxikologi från Stockholms Universitet.                                                                 |
| Magnus Halldin      | Director DMPK                | 850,000 aktier | Magnus Halldin har över 30 års erfarenhet av läkemedelsindustrin från ledande positioner på AstraZeneca. På AstraZeneca var han dessutom vetenskaplig DMPK-rådgivare vid flertalet globala vetenskapliga kommittéer. Magnus är legitimerad apotekare och har en Ph.D. från Uppsala Universitet.                                                                                                                  |

Källor: AlzeCure Pharma, Redeye Research

| Namn                 | Position   | Innehav        | Erfarenhet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------|------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Styrelse</b>      |            |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Thomas Pollare       | Ordförande | 801,877 aktier | Thomas Pollare är styrelseordförande i AlzeCure Pharma sedan 2017. Han har under sin karriär varit ansvarig för marknads godkännande av flera farmaceutiska produkter inom olika terapeutiska områden som genererat miljardbelopp i årlig försäljning. Thomas har gedigen erfarenhet av styrelserbete och innehar en M.D. från Karolinska Institutet samt en Ph.D. från Uppsala Universitet. |
| Ellen Donnelly       | Ledamot    | -              | Ellen Donnelly är styrelseledamot sedan 2018 och har lång erfarenhet från läkemedelsindustrin. Hon har innehaft flertalet seniora roller inom Pfizer och är för närvarande VD på Modus Therapeutics AB. Ellen innehar en Ph.D. i Farmakologi och Neurovetenskap från Yale University.                                                                                                        |
| Ragnar Linder        | Ledamot    | 5,429 aktier   | Ragnar Linder har en civilingenjörsexamen i Kemiteknik från Kungliga Tekniska Högskolan. Han är medgrundare av Pygargus, ett forskningsbolag inom området Real World Evidence, som köptes av IMS Health 2013. Vidare har Ragnar varit styrelsemedlem i flertalet bolag inom läkemedelsindustrin.                                                                                             |
| Pirkko Sulila Tamsen | Ledamot    | 11,000 aktier  | Pirkko Sulila Tamsen har mångårig erfarenhet från läkemedelsindustrin. Hon är för närvarande ägare och VD i Arandi Innovation AB samt innehar ett antal ytterligare styrelsepositioner. Pirkko har en Ph.D. i Zoofysiologi från Uppsala universitet och MSc i Biologi och Kemi från Uppsala Universitet.                                                                                     |

Källor: AlzeCure Pharma, Redeye Research

## Sammanfattning Redeye Rating

Redeyes Rating utgörs av tre värderingsnycklar. Varje värderingsnyckel består av en sammanvägning av ett antal faktorer som värderas på en betygskala från 0 till 1p. Maxpoängen för en värderingsnyckel är 5 poäng.

### Personerna: 4

Bolagets grundarkrets utgör en stor del av ledningsgruppen vilka har lång industriell erfarenhet och forskning inom fältet, bland annat från Astrazeneca. Nyligen anställde man en ny CEO i syfte att stärka den affärsmässiga kompetensen. CEO Jönsson kommer ha en viktig roll att driva partnerintresse från 'Big Pharma' för bolagets projekt.

### Verksamheten: 2

Alzecure är ett forskningsbolag i tidig fas och bedöms ha många år kvar till att erhålla löpande intäkter. Bolagets forskning adresserar viktiga indikationsområden med stora behov.

### Finanserna: 1

Vid årsskiftet 19/20 hade Alzecure likvida medel om 182 MSEK. Vår bedömning är att det räcker 2021 ut.

| RESULTATRÄKNING                   | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E |
|-----------------------------------|------|------|-------|-------|-------|
| Omsättning                        | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Summa rörelsekostnader            | -36  | -51  | -81   | -92   | -142  |
| EBITDA                            | -36  | -51  | -81   | -92   | -142  |
| Avskrivningar materiella tillg.   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Avskrivningar immateriella tillg. | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Goodwill nedskrivningar           | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| EBIT                              | -36  | -51  | -80   | -91   | -142  |
| Resultatandelar                   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Finansnetto                       | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Valutakursdifferenser             | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Resultat före skatt               | -36  | -51  | -80   | -91   | -142  |
| Skatt                             | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Nettoreultat                      | -36  | -51  | -80   | -91   | -142  |

| BALANSRÄKNING                | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E |
|------------------------------|------|------|-------|-------|-------|
| Tillgångar                   |      |      |       |       |       |
| <i>Omsättningstillgångar</i> |      |      |       |       |       |
| Kassa och bank               | 235  | 183  | 102   | 10    | 0     |
| Kundfordringar               | 3    | 2    | 3     | 4     | 4     |
| Lager                        | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Andra fordringar             | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Summa omsättn.               | 237  | 185  | 106   | 15    | 5     |
| <i>Anläggningstillgångar</i> |      |      |       |       |       |
| Materiella anl. tillg.       | 1    | 2    | 2     | 1     | 1     |
| Finansiella anl. tillg.      | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Övriga finansiella tillg.    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Goodwill                     | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Imm. tillg. vid förväv       | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Övr. immater. tillg.         | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Övr. anlägg. tillg.          | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Summa anlägg.                | 1    | 2    | 2     | 1     | 1     |
| Uppsk. skatteford            | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Summa tillgångar             | 238  | 187  | 107   | 16    | 6     |
| Skulder                      |      |      |       |       |       |
| <i>Kortfristiga skulder</i>  |      |      |       |       |       |
| Levantorsskulder             | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Kortfristiga skulder         | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Övriga kortfristiga skulder  | 5    | 5    | 6     | 6     | 7     |
| Summa kort. skuld            | 5    | 5    | 6     | 6     | 7     |
| Ränteb. skulder              | 0    | 0    | 0     | 0     | 131   |
| L. icke ränteb. skulder      | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Konvertibler                 | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Summa skulder                | 5    | 5    | 6     | 6     | 138   |
| Uppskj. skatteskuld          | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Avsättningar                 | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Eget kapital                 | 233  | 182  | 102   | 10    | -132  |
| Minoritet                    | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Minoritet & E. Kap.          | 233  | 182  | 102   | 10    | -132  |
| Summa skulder och E. Kap.    | 238  | 187  | 107   | 16    | 6     |

| FRITT KASSAFLÖDE      | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E |
|-----------------------|------|------|-------|-------|-------|
| Omsättning            | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Sum. Rörelsekostnader | -36  | -51  | -81   | -92   | -142  |
| Avskrivningar         | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| EBIT                  | -36  | -51  | -80   | -91   | -142  |
| Skatt på EBIT         | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| NOPLAT                | -36  | -51  | -80   | -91   | -142  |
| Avskrivningar         | 0    | 0    | 0     | 0     | 0     |
| Bruttokassaflöde      | -36  | -51  | -81   | -92   | -142  |
| Föränd. i rörelseskap | 2    | 0    | 0     | -1    | 1     |
| Investeringar         | -1   | -1   | 0     | 0     | 0     |
| Fritt kassaflöde      | -35  | -52  | -80   | -92   | -141  |

| KAPITALSTRUKTUR       | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E |
|-----------------------|------|------|-------|-------|-------|
| Soliditet             | 98%  | 97%  | 95%   | 64%   | -     |
| Skuldsättningsgrad    | 0%   | 0%   | 0%    | 0%    | -100% |
| Nettoskuld            | -235 | -183 | -102  | -10   | 131   |
| Sysselsatt kapital    | -1   | 0    | -1    | 0     | -1    |
| Kapit. oms. hastighet | 0.0  | 0.0  | 0.0   | 0.0   | 0.0   |

| TILLVÄXT             | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E |
|----------------------|------|------|-------|-------|-------|
| Försäljningstillväxt | 0%   | 0%   | 0%    | 0%    | 0%    |
| VPA tillväxt (just.) | 0%   | 0%   | 0%    | 14%   | 56%   |

| DCF VÄRDERING            | KASSAFLÖDEN, MSEK |                |
|--------------------------|-------------------|----------------|
| WACC (%)                 | 18.0 %            |                |
| Antaganden 2020-2026 (%) |                   |                |
| Genomsn. förs. tillv.    | 0.0 %             |                |
| EBIT marginal            | -                 | Aktiekurs, SEK |
|                          |                   | 3.5            |

| LÖNSAMHET       | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E |
|-----------------|------|------|-------|-------|-------|
| ROE             | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   |
| ROCE            | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   |
| ROIC            | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   |
| EBITDA marginal | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   |
| EBIT marginal   | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   |
| Nettomarginal   | N/A  | N/A  | N/A   | N/A   | N/A   |

| DATA PER AKTIE | 2018 | 2019 | 2020E | 2021E | 2022E |
|----------------|------|------|-------|-------|-------|
| VPA            | 0.00 | 0.00 | -2.13 | -2.42 | -3.76 |
| VPA just.      | 0.00 | 0.00 | -2.13 | -2.42 | -3.76 |
| Utdelning      | 0.00 | 0.00 | 0.00  | 0.00  | 0.00  |
| Nettoskuld     | 0.00 | 0.00 | -2.71 | -0.27 | 3.46  |
| Antal aktier   | 0.00 | 0.00 | 37.77 | 37.77 | 37.77 |

| VÄRDERING   | 2018   | 2019   | 2020E | 2021E | 2022E |
|-------------|--------|--------|-------|-------|-------|
| EV          | -234.5 | -182.5 | 27.9  | 120.0 | 260.9 |
| P/E         | N/A    | N/A    | N/A   | N/A   | N/A   |
| P/E diluted | N/A    | N/A    | N/A   | N/A   | N/A   |
| P/Sales     | N/A    | N/A    | N/A   | N/A   | N/A   |
| EV/Sales    | N/A    | N/A    | N/A   | N/A   | N/A   |
| EV/EBITDA   | N/A    | N/A    | N/A   | N/A   | N/A   |
| EV/EBIT     | N/A    | N/A    | N/A   | N/A   | N/A   |
| P/BV        | N/A    | N/A    | N/A   | N/A   | N/A   |

| AKTIENS UTVECKLING | TILLVÄXT/ÅR |                        | 18/20E  |
|--------------------|-------------|------------------------|---------|
| 1 mån              | -8.5 %      | Omsättning             | 0.0 %   |
| 3 mån              | -17.5 %     | Rörelseresultat, just. | 49.6 %  |
| 12 mån             | -59.8 %     | V/A, just              | 0.0 %   |
| Årets början       | -15.9 %     | EK                     | -34.0 % |

| ÄGARSTRUKTUR %                       | KAPITAL | RÖSTER |
|--------------------------------------|---------|--------|
| Bfcm P/C Bfcm Sweden Retail Lt       | 11.5 %  | 11.5 % |
| BWG Invest SÄRI (William Gunnarsson) | 7.2 %   | 7.2 %  |
| Nordnet Pensionsförsäkring           | 6.8 %   | 6.8 %  |
| FV Group AB                          | 5.3 %   | 5.3 %  |
| AlzeCure Discovery AB                | 4.5 %   | 4.5 %  |
| Peter Thelin                         | 4.2 %   | 4.2 %  |
| SEB-Stiftelsen                       | 3.7 %   | 3.7 %  |
| Futur Pension                        | 2.9 %   | 2.9 %  |
| Pontus Forsell                       | 2.3 %   | 2.3 %  |
| Alfred Berg Fonder                   | 2.3 %   | 2.3 %  |

| AKTIEINFORMATION    |             |
|---------------------|-------------|
| Reuterskod          | ALZCUR.ST   |
| Lista               | First North |
| Kurs                | 3.5         |
| Antal aktier, milj. | 37.8        |
| Börsvärde, MSEK     | 130.3       |

| BOLAGSLEDNING & STYRELSE |                |
|--------------------------|----------------|
| VD                       | Martin Jönsson |
| CFO                      |                |
| IR                       |                |
| Ordf                     | Thomas Pollare |

| NÄSTKOMMANDE RAPPORTDATUM |                   |
|---------------------------|-------------------|
| Q1 report                 | May 02, 2020      |
| Q2 report                 | August 25, 2020   |
| Q3 report                 | November 17, 2020 |

| ANALYTIKER               | Redeye AB                    |
|--------------------------|------------------------------|
| Anders Hedlund           | Mäster Samuelsgatan 42, 10tr |
| anders.hedlund@redeye.se | 111 57 Stockholm             |

Ludvig Svensson  
ludvig.svensson@redeye.se

## Redeye Rating: Bakgrund och definition

### Bolagskvalité

Bolagets kvalité är baserad på ett antal kvantitativa och kvalitativa kriterier i tre olika kategorier: PERSONERNA, AFFÄREN, FINANSERNA. Det är dessa byggstenar som möjliggör för ett bolag att kontinuerligt överpresteras och leverera attraktiv långsiktig vinsttillväxt.

Varje kategori är uppdelad i flera underkategorier som bedöms på basis av fem frågor. Dessa baseras på allmänt accepterade och testade investeringskriterier som används av bevisat framgångsrika investerare och investmentbolag. Varje underkategori kan dessutom innehålla en kompletterande fråga som ger ytterligare information för att underlätta investeringsbeslut.

Om ett kriterie är uppfyllt tilldelas det en poäng. Poängen från samtliga kriterier adderas sedan för att poängsätta varje underkategori. Den totala poängen för en kategori är medelvärdet av alla underkategorier och varierar mellan 0 till 5, avrundat uppåt till närmaste heltal. Den totala poängen för varje kategori används sedan för att generera storleken på stapeln i Company Quality-diagrammet.

### Personerna

I slutet av dagen är det människor som driver vinsttillväxt, inte siffror. Att förstå motivationen hos personerna bakom företaget är en viktig del i att förstå bolagets långsiktiga drivkraft. Allting handlar om att göra affärer med personer du litar på, eller åtminstone att undvika att göra det med personer av tvivelaktig karaktär.

Ratingen för Personerna baseras på kvantitativ poängsättning av sju kategorier:

- Passion, Exekvering, Kapitalallokering, Kommunikation, Ersättning, Ägarskap och Styrelse.

### Affären

Om du inte förstår konkurrenssituationen och inte har en tydlig uppfattning om hur verksamheten kommer att engagera kunder, skapa värde och konsekvent lönsamt leverera det värdet, kommer du inte att lyckas som investerare. Att kunna affärsmodellen utan och innan minskar risken när du köper en aktie.

Affärsbetyget baseras på kvantitativ poängsättning av fem underkategorier:

- Skalbarhet, Marknadsstruktur, Värdeerbjudande, Långsiktiga konkurrensfördelar och Operationella risker.

### Finanserna

Investeringar är till hälften en konstform och till hälften en vetenskap. Nyckeltalen utgör det mesta av vetenskapen och används för att utvärdera ett företags finansiella ställning och utsikter. Dessa nyckeltal är också viktiga faktorer som kommer att påverka företagets resultat och värdering. Du behöver dock endast ett fåtal för att avgöra huruvida ett företag är ekonomiskt starkt eller svagt.

Ratingen för Finanserna är baserad på kvantitativ poängsättning av fem separata kategorier:

Långsiktig intjäningsförmåga, Lönsamhet, Tillväxt, Finansiell ställning och Resultatets tillförlitlighet

## Redeye Equity Research team

### Management

**Björn Fahlén**

bjorn.fahlen@redeye.se

**Håkan Östling**

hakan.ostling@redeye.se

### Technology Team

**Jonas Amnesten**

jonas.amnesten@redeye.se

**Henrik Alveskog**

henrik.alveskog@redeye.se

**Havan Hanna**

havan.hanna@redeye.se

**Kristoffer Lindström**

kristoffer.lindstrom@redeye.se

**Erika Madebrink**

erika.madebrink@redeye.se

**Fredrik Nilsson**

fredrik.nilsson@redeye.se

**Tomas Otterbeck**

tomas.otterbeck@redeye.se

**Eddie Palmgren**

eddie.palmgren@redeye.se

**Magnus Skog**

magnus.skog@redeye.se

**Oskar Vilhelmsson**

oskar.vilhelmsson@redeye.se

**Viktor Westman**

viktor.westman@redeye.se

**Linus Sigurdsson (Trainee)**

linus.sigurdsson@redeye.se

### Editorial

**Eddie Palmgren**

eddie.palmgren@redeye.se

**Mark Siöstedt**

mark.siostedt@redeye.se

**John Hintze**

john.hintze@redeye.se

**Johan Kårestedt (Trainee)**

johan.karestedt@redeye.se

### Life Science Team

**Gergana Almquist**

gergana.almquist@redeye.se

**Oscar Bergman**

oscar.bergman@redeye.se

**Anders Hedlund**

anders.hedlund@redeye.se

**Arvid Necander**

arvid.necander@redeye.se

**Erik Nordström**

erik.nordstrom@redeye.se

**Klas Palin**

klas.palin@redeye.se

**Jakob Svensson**

jakob.svensson@redeye.se

**Ludvig Svensson**

ludvig.svensson@redeye.se

## Disclaimer

### Viktig information

Redeye AB ("Redeye" eller "Bolaget") är en specialiserad finansiell rådgivare inriktad mot små och medelstora tillväxtbolag i Norden. Vi fokuserar på sektorerna Technology och Life Science. Vi tillhandahåller tjänster inom Corporate Broking, Corporate Finance, aktieanalys och investerarrelationer. Våra styrkor är vår prisbelönta analysavdelning, erfarna rådgivare, ett unikt investerarnätverk samt vår kraftfulla distributionskanal [redeye.se](http://redeye.se). Redeye grundades år 1999 och står under Finansinspektionens tillsyn sedan 2007.

Redeye har följande tillstånd: mottagande och vidarebefordran av order avseende finansiella instrument, investeringsrådgivning till kund avseende finansiella instrument, utarbeta, sprida finansiella analyser/rekommendationer för handel med finansiella instrument, utförande av order avseende finansiella instrument på kunders uppdrag, placering av finansiella instrument utan fast åtagande, råd till företag samt utföra tjänster vid fusion och företagsuppköp, utföra tjänster i samband med garantigivning avseende finansiella instrument samt bedriva Certified Advisory-verksamhet (sidotillstånd).

### Ansvarsbegränsning

Detta dokument är framställt i informationssyfte för allmän spridning och är inte avsett att vara rådgivande. Informationen i analysen är baserad på källor som Redeye bedömer som tillförlitliga. Redeye kan dock ej garantera riktigheten i informationen. Den framåtblickande informationen i analysen baseras på subjektiva bedömningar om framtiden, vilka innehåller en osäkerhet. Redeye kan inte garantera att prognoser och framåtblickande estimat kommer att bli uppfyllda. Varje investeringsbeslut fattas självständigt av investeraren. Denna analys är avsedd att vara ett av flera redskap vid ett investeringsbeslut. Redeye fransäger sig därmed allt ansvar för eventuell förlust eller skada av vad slag det må vara som grundar sig på användandet av analysen.

### Potentiella intressekonflikter

Redeyes analysavdelning regleras av organisatoriska och administrativa regelverk som inrättats i syfte att undvika intressekonflikter och att säkerställa analytikernas objektivitet och oberoende. Bland annat gäller följande:

- För bolag som är föremål för Redeyes analys gäller bl.a. de regler som Finansinspektionens har uppställt avseende investeringsrekommendationer och hantering av intressekonflikter. Vidare har Redeyes anställda inte tillåtelse att handla i finansiella instrument för det bevakade bolaget, från och med publiceringen plus en handelsdag efter detta datum.
- En analytiker får inte utan särskilt tillstånd från ledningen medverka i corporate finance-verksamhet och får inte erhålla ersättning som är direkt kopplad till sådan verksamhet.
- Redeye kan genomföra analyser på uppdrag av, och mot en ersättning från, det bolag som belyses i analysen alternativt ett emissionsinstitut i samband M&A, nyemission eller en notering. Läsaren av dessa rapporter kan anta att Redeye har erhållit eller kommer att erhålla betalning för utförandet av finansiella rådgivningstjänster från bolaget/bolag nämnt i rapporten. Ersättningen är ett på förhand överenskommet belopp och är inte beroende av innehållet i analysen.

### Angående Redeyes analysbevakning

Redeyes analys präglas av case-baserad analys vilket innebär att frekvensen av analysrapporter kan variera över tiden. Om annat inte uttryckligen anges i analysen uppdateras analysen när Redeyes analysavdelning finner att så är påkallat av t.ex. väsentliga förändrade marknadsförutsättningar eller händelser relaterade till analyserad emittent/analyserat finansiellt instrument.

### Rating/Rekommendationsstruktur

Redeye utfärdar ej några investeringsrekommendationer för fundamental analys. Däremot så har Redeye utarbetat en proprietär analys och ratingmodell, Redeye Rating, där det enskilda bolaget analyseras, utvärderas och belyses. Analysen ska ge en oberoende bedömning av bolaget, dess möjligheter, risker mm. Syftet är att ge ett objektivt och professionellt beslutsunderlag för ägare och investerare.

### Redeye Rating (2020-03-16)

| Rating      | Personal | Affärer | Nyckeltal |
|-------------|----------|---------|-----------|
| 5p          | 12       | 12      | 4         |
| 3p - 4p     | 95       | 72      | 31        |
| 0p - 2p     | 9        | 32      | 81        |
| Antal bolag | 116      | 116     | 116       |

### Mångfaldigande och spridning

Detta dokument får inte mångfaldigas för annat än personligt bruk. Dokumentet får inte spridas till fysiska eller juridiska personer som är medborgare eller har hemvist i ett land där sådan spridning är otillåten enligt tillämplig lag eller annan bestämmelse.

Copyright Redeye AB.

---

#### Intressekonflikter

**Anders Hedlund** äger aktier i bolaget: Nej. **Ludvig Svensson** äger aktier i bolaget: Nej

Redeye utför/har utfört tjänster för Bolaget och erhåller/har erhållit ersättning från Bolaget baserat på detta.

---