

Nya data stärker projekt

Alzecures forskning tar nya steg framåt

Alzecure har sedan halvårsskiftet presenterat en rad nya data på konferenser om Alzheimer och smärta. Sedan halvårsskiftet har bolaget meddelat två nya fynd om det prekliniska smärtprojektet ACD137, som därmed flyttar fram sin position inom affärsområde Painless.

Det ledande projektet inom Painless, den topikala beredningen av ACD440, presenterades på ett investerarseminarium i oktober. En ledande smärtforskare framhöll behovet av mer effektiva behandlingar av neuropatisk smärta, den indikation som projektet är inriktat mot. ACD440 har så här långt testats i en mindre fas 2-studie.

Konkurrent inom BDNF-området misslyckades

Bolagets satsning inom Alzheimer leds av ACD856, en så kallad Trk-PAM. Substansen har testats i fas 1 och behöver nytt kapital för att kunna gå vidare till en fas 2-studie. En av de ledande aktörerna inom Alzheimer-forskning, japanska Eisai, driver sedan flera år ett likande kliniskt projekt men har ännu inte fattat beslut om att inleda fas 2.

En konkurrerande substans inom Trk-området, ALTO-100, redovisade nyligen negativa data från en 300-patienters studie på svår depression. Alto Neurosciences börsvärde minskade med 280 MUSD efter nyheten. Substansen har potentiella likheter men också betydande skillnader vid en jämförelse med ACD856.

Förväntningar på licensaffär under 2025

Inför nästa år växer våra förväntningarna på att Alzecure ska nå ett licensavtal antingen kring ACD440 eller ACD856. I vårt huvudscenario sätter vi 50-procentig sannolikhet på att rättigheterna till ACD440 säljs men ser också ett alternativt scenario där ACD856 säljs låta ett större bolag ta ansvar för fas 2. Vi spekulerar i att projektens tidiga status gör att upfront inte överstiger 100 Mkr.

I bolagets rapport för tredje kvartalet nämner VD att diskussioner med externa parter pågår om ACD856. I tidigare kommunikationer har även ACD440 utpekats som redo för utlicensiering.

Motiverat värde sänks till 6,0 kr (7,0)

Bolagets kassa vid utgången av tredje kvartalet uppgick till 39 miljoner SEK, en summa som inte räcker för att inleda en fas 2-studie. Vi räknar i ett konservativt basscenario med att bolaget behöver ta in mer kapital utan att invänta en licensaffär. För att kunna närma sig proof-of-concept med ACD856 tror vi att bolaget behöver ca 80 miljoner SEK under 2025.

Efter nya antaganden om nyemission sänker vi motiverat värde till 5,8 kronor (7,0). Aktien framstår som mycket intressant för investerare som söker exponering mot innovativa, first-in-class projekt inom neurologi.

AlzeCure Pharma

Rapportkommentar

Datum 15 november 2024
Analytiker Sten Westerberg

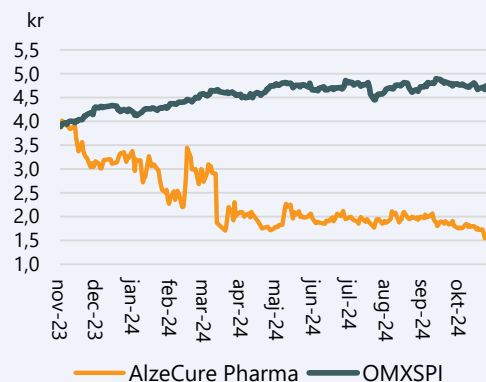
Basfakta

Bransch Forskningsbolag
Styrelseordförande Thomas Pollare
Vd Martin Jönsson
Noteringsår 2018
Listning First North Premier
Ticker ALZCUR
Aktiekurs 1,5 kr
Antal aktier, milj. 88,3
Börsvärde, mkr 133
Kassa, mkr 39
Webbplats www.alzecurepharma.se

Motiverat värde

6,0 kr

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Intäkter, riskjusterat	0	0	30	0
F&U-kostnader	-28	-24	-40	-65
EBIT	-38	-36	-22	-77
Vinst per aktie	-0,6 kr	-0,4 kr	-0,1 kr	-0,4 kr
Likvida medel	29	30	89	12
Nyemission	0	45	80	0

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Motiverat värde är en uppfattning om vad bolaget borde vara värt givet Analysguidens huvudscenario. Det är inte samma sak som att aktiekursen ska spegla detta värde

Jakt på BDNF-förstärkning

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) finns i större mängder i hjärnans hippocampus- och cortex-regioner. Detta signalprotein är viktigt för både inlärnings- och minnesprocesser och flera studier har visat att personer med Alzheimers sjukdom har lägre nivåer av BDNF än friska subjekt. Hård fysisk aktivitet kan öka nivåerna, oavsett om det är i en frisk person eller patient med AD, men i vila har friska personer stadigt högre nivåer av BDNF.

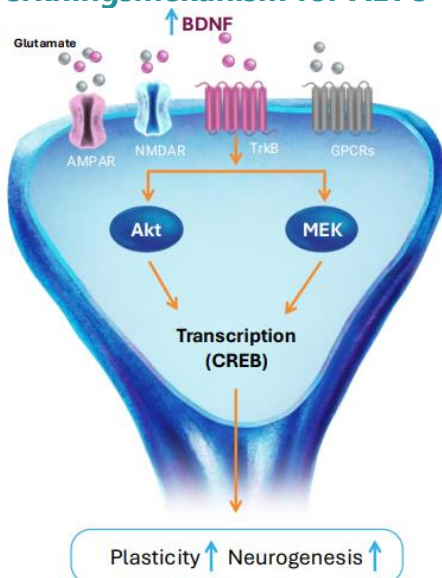
BDNF anses också vara en biomarkör för hjärnans plasticitet och spela en viktig roll i flera neuropsykologiska tillstånd liksom vid kronisk smärta. Med neuroplasticitet avses hjärnans förmåga att anpassa sig till förändrade yttre eller inre stimuli, en egenskap som ligger till grund för funktioner som minne och kognition. Olika försök har gjorts med BDNF-agonister inom andra neurodegenerativa sjukdom, t ex Parkinson och Huntington, men utan att så här långt lyckats visa positiva effekt på sjukdomsförloppet trots positiva prekliniska indikationer.

Alto Neuroscience missar mål i fas 2-studie

Det amerikanska forskningsbolaget Alto Neuroscience redovisade nyligen topline i en fas 2b-studie på patienter med svår depression, Major Depressive Disorder. Tvåhundraåttio patienter behandlades med antingen bolagets BDNF-agonist Alto-100 eller placebo. Patienterna identifierades med hjälp av biomarkörer och mått för kognitiva och mentala störningar relaterade till BDNF.

I den första utläsningen av topline sågs ingen skillnad mot placebo, vare sig för det primära eller sekundära effektmåttet. Alto-aktien tappade mer än 70 procent av sitt värde, eller 280 MUSD, och värderas i dagsläget till 108 MUSD, inklusive en kassa på nästan 190 MUSD.

Verkningsmekanism för ALTO-100

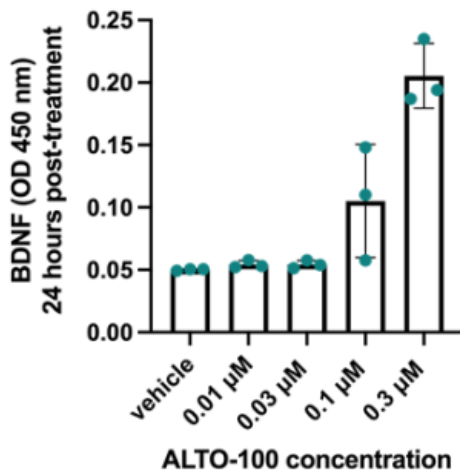


Källa: Alto Neuroscience investerar-presentation, september 2024

I prekliniska försök har ALTO-100 visat positiv effekt på synaptisk plasticitet och volym i hippocampus, den del av hjärnan som spelar

stor roll för hantering av kort- och långtidsminne. Vid en kapitalmarknadsdag som bolaget höll i september inför den utläsning som presenterades i oktober redovisades data på verkningsmekanismen för ALTO-100. Substansen interagerar med BDNF, som i sin tur styr cellreceptorn TrkB, som nedströms aktiverar transkriptionsfaktorer för tillväxtfaktorer i cellkärnan. Verkningsmekanismen resulterar i en omedelbar ökning av BDNF-frisättning, med nedströmseffekter beroende av BDNF-signalerings.

Omedelbar ökning av BDNF-signal i djurförsök



Källa: Alto Neuroscience investerar-presentation, september 2024

Tabellen ovan visar den förhöjande effekt som ALTO-100 har visat på BDNF-nivåerna i råttor genom aktivering av TrkB. Ökningen med närmare 300 procent som den högsta dosen visar ska jämföras med en 50-procentig höjning av de endogena BDNF-nivåerna som ACD856 visat i prekliniska försök¹. Den terapeutiska betydelsen av dessa olika effekter, och sättet som de mäts på, är i dagsläget inte klart för oss.

ACD856 har dock en bredare verkningsmekanism med bindning vid tre olika måltavlor, TrkA-C. ACD856 är en strukturellt åtskild substans, en så kallad positiv allosterisk modulator, som påverkar sitt målprotein strax innanför cellmembranet, och stärker signaleringen i neuronerna. Detta gör substansen mer besläktad med en annan Trk-modulator, E2511 från Eisai, som förstärker tillväxtfaktorn NGF (Nerve Growth Factor) genom modulering av TrkA-receptorn.

Det är svårt för oss att extrapolera resultatet för ALTO-100 till Trk-modulatorer som ACD856 och E2511. Resultatet kan vara ytterligare en påminnelse om att starka prekliniska resultat i djurmodeller inom neurologi kan vara svåra att översätta till kliniska nytta i människor. Utfallet i ALTO-studien verkar också stå i motsats till de data som forskare publicerade 2021 i Cell Therapeutics² som visade att flera anti-depressiva läkemedel verkar genom bindning till tyrosinkinas-receptor 2 (TrkB), den receptor som aktiverar ökat uttryck av BDNF.

¹ Parrado-Fernández et al, CTAD 2022, Preclinical characteristics of ACD856.
² Casarotto et al; Cell. 2021 Mar 4;184(5):1299–1313

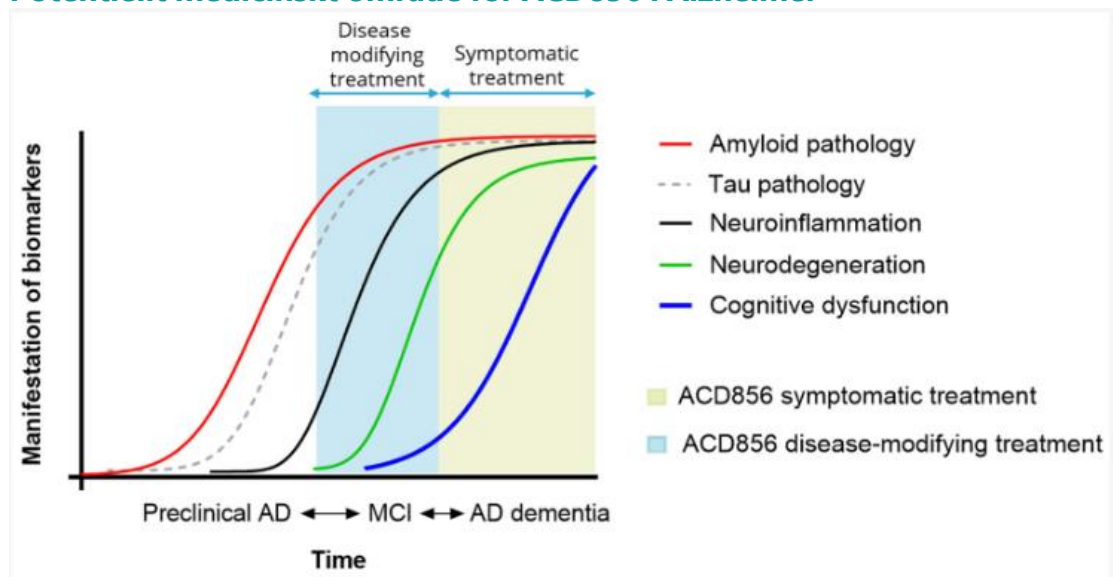
Egenutvecklad Eisai-substans i fas 1

Det japanska läkemedelsbolaget Eisai, med stark position inom behandlingar av Alzheimers, utvecklar E2511, en positiv allosterisk modulator för TrkA-receptorn som ska stimulera återväxt av NGF. Liksom för ACD856 hoppas Eisai på att visa effekt på återhämtning och synaptisk ombyggnad av skadade kolinerga neuronerna. Fas-1 med substansen E2511 inleddes 2020 och resultat redovisades under CTAD-konferenserna 2022 och 2023. Under årets CTAD (Clinical Trials on Alzheimers Disease) i Madrid presenterades inga ytterligare data på substansen.

I fas 1 visade E2511 god förmåga att ta sig genom den kritiska blod-hjärn-barriären (BBB). Förhållandet mellan mängden substans i cerebrospinalvätska (CSF) och blodplasma varierade mellan 15 och 32 procent i en av fas 1-studierna. Biverkningarna har varit små utom i ett fall då en deltagare utvecklade en allvarlig mani-reaktion, som antogs vara orsakad av E2511.

Vi uppfattar att bolaget fortsätter att testa substansen för att säkerställa proof-of-concept, men att inget beslut om att inleda en fas 2-studie är fattat. En tydlig nackdel för E2511 jämfört med ACD856 är den korta halveringstiden, 3,2 timmar vid stigande singeldos, jämfört med 19 timmar för ACD856. Halveringstiden för ACD856 borde göra en once-daily regim möjlig.

Potentiellt medicinskt område för ACD856 i Alzheimer



Källa: Alzecure-forskare i Pharmaceuticals-artikel

Bilden ovan visar en schematisk representation av olika biomarkörer vid insjuknande och den kliniska progressionen för Alzheimers sjukdom. ACD856 har potential att ingripa både i den tidiga sjukdomsmodifierande fasen (kurativt) och i den senare fasen av symptomatisk försämring av kognition (lindrande).

Allosterisk modulation framhålls i ny artikel

Forskare från Alzecure publicerade i juli en översiktsartikel om positiva allosteriska modulatorer (PAM) vid behandling av Alzheimer³. Författarna framhåller att småmolekylära positiva allosteriska modulatorer av Trk-receptorer är ett bättre sätt att

³ Forssell et al; Pharmaceuticals 2024, 17, 997.

påverka neurotrofiner (NT), som BDNF och NGF, än att medicinera direkt med syntetiska NT eller syntetiska NT-agonister. Småmolekyler är lättare att administrera än protein eller peptider och verkar ha färre målrelaterade biverkningar än rena agonister (en grupp där möjligen ALTO-100 ingår). Till skillnad från en agonist uppnår en allosterisk modulator selektivitet genom att modulera receptor-signalen endast där interaktionen mellan substans och receptor sker, snarare än den mer omfattande påslaget av en ren agonist på cellmembranet.

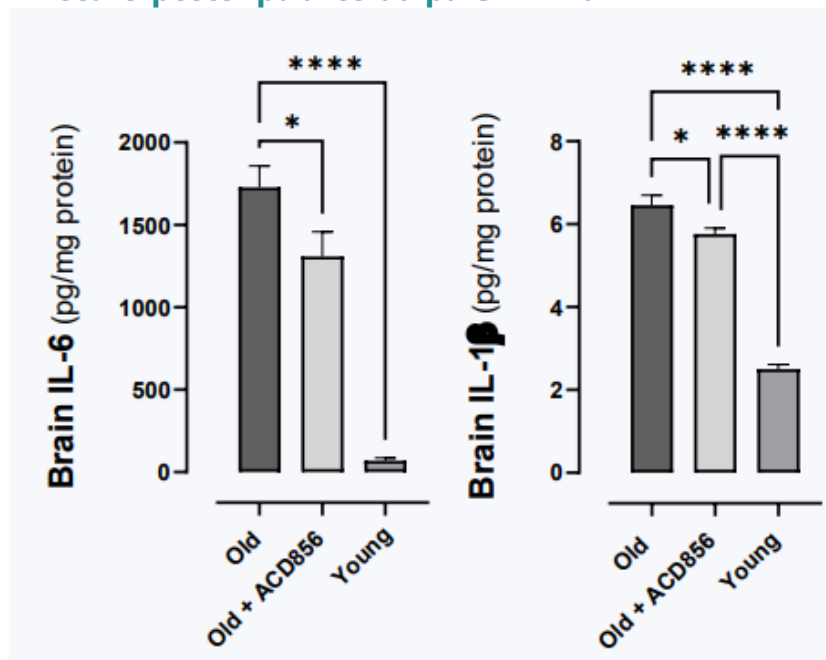
Både E2511 och ACD856 beskrivs som att ha ingen eller mycket låg agonistisk effekt på receptorns ytdomän. I stället verkar de modulerande genom att påverka signalering innanför cellmembranet. Författarna beskriver även Trk-PAM som en potent anti-depressiv behandling, liknande fluoxetin eller ketamin, i försök in vivo. ACD856 har i detta sammanhang visat snabb ökning av nivåerna av serotonin, noradrenalin och dopamin in hjärnans hippocampus.

Djurmodeller med låga nivåer av NGF och/eller BDNF leder till patologiska tillstånd som minskad synaptisk funktion, minskat neurotrofiskt stöd och kognitiv försämring. Av artikeln framgår att föregångaren till ACD856, kallad ACD855 eller ponazuril, är godkänd för veterinärbehandling vid parasitinfektion och har då visat en säker och väl tolererad profil.

Nya 856-data på CTAD

Under årets CTAD-konferensen i Madrid visade Alzecure nya data för ACD856, som framhävde substansens anti-inflammatoriska effekter i olika djurmodeller.

Alzecure-poster publicerad på CTAD i år



Källa: Alzecure, CTAD 2024

I en poster visade forskarna att olika proinflammatoriska markörer, t ex IL-6 och IL-1b, minskade när behandling utfördes på äldre möss.

Dessa markörer används för att visa förekomst av inflammation och immunsvaret vid sjukdom.

Diagrammen ovan visar att tillägg av ACD856 (3 mg/kg två ggr dagligen) lyckades minska nivåerna av de proinflammatoriska markörerna under 30 dagars behandling. Utfallet är kanske inte kraftigt markant men tillräckligt tydligt för att nå signifikans. Detta indikerar att ACD856 kan ha effekt på den inflammatoriska komponent som är förknippad med åldersrelaterade sjukdomar som Alzheimer och andra neurodegenerativa sjukdomar.

Arbete med utlicensiering inom Painless

Bolagets forskning inom smärtlindring går under rubriken Painless. Längst framskridna projekt är ACD440, en TRPV-1 antagonist (TRPV, Transient Receptor Potential Vanilloid) som utvecklas mot perifer neuropatisk smärta. Bolaget publicerade under 2023 positiva studieresultat från en klinisk fas 2a-studie på fjorton patienter med perifer neuropatisk smärta som härrörde från olika grundtillstånd. Strategin i projektet är i första hand inriktad på att söka en partner eller licenstagare snarare än att söka finansiering för en större proof-of-concept 2b-studie.

Enligt prospektet från april befinner sig bolaget i diskussioner med flera aktörer om eventuella licens- eller/och samarbetsaffärer. Vi bedömer att Alzecure behöver stärka kassan under nästa år och en licensaffär med ACD440 bör stå högt på önskelistan. Med tanke på projektets immaterialrättsliga läge, med ett substanspatent som löper ut 2028, räknar vi med en uppfrott på 7 MUSD, något mindre än vad som hade varit fallet för en ny substans. Substansskyddet vilar i stället på ett formuleringspatent som sträcker sig till 2042.

ACD440 licensierades vederlagsfritt i början av 2020 från Acturum Life AB, ett bolag som tog över patenträttigheter från AstraZeneca i samband med att bolaget lade ned sin CNS-forskning i Södertälje. Vi uppskattar att Alzecure har investerat 50–75 miljoner SEK i projektet, mycket tack vare en ekonomisk finansiering av fas 2a-studien, som innehöll 14 patienter behandlade vid en svensk klinik. De totala investeringarna i projektet inklusive AstrasZenecas uppgår till mer än 200 miljoner SEK.

AstraZeneca bedrev i början av 2000-talet omfattande forskning på smärtlindring, bland annat med TRPV-blockering. 2013 publicerade bolaget data på singel-dos av AZD1386 i en stor fas 2-studie⁴ på deltagare efter tandoperation. Forskarna konkluderade att AZD1386 var väl tolererad och gav en snabb smärtlindring. Mindre höjningar av kroppstemperatur hos patienterna registrerades, en vanlig biverkan av TRPV-blockering, liksom ett litet antal skakningar. AZD-1386 testades också för mer långvarig behandling av kronisk smärta, men projektet stoppades när Södertälje-forskningen stängde.

Resultat av fas 2a-studie

Alzures fas 2a-studie med ACD440 på deltagare med perifer neuropatisk smärta publicerades 2023 och visade effekt vad gäller upplevd smärta från värme. ACD440 skiljer sig från många tidigare projekt inom området genom att substansen appliceras som en gel på

⁴ Quiding et al, PAIN, Volume 154, Issue 6, 2013, 808-812

huden, vilket bidrar till att undvika de biverkningar som orala (systemiska) TRPV-projekt har gett upphov till, t ex förhöjd kroppstemperatur, skakningar och okänslighet för brännskada.

I gengäld kan det teoretiskt sett vara svårare att behandla all typ av neuropatisk smärta med en topikal beredning eftersom substansen inte når höga nivåer i alla delar av nervsystemet. Det är klarlagt att ca 65 procent av patienter med neuropatisk smärta har uppregerade TRPV1-receptorer nära huden.

Redovisat utfall av värmeutlöst smärta i 440-studie

Endpoint	Sample size	ACD440	Placebo	Difference	P-value
Suprathreshold temperature evoked pain (crossover analysis)*, mean (SD)	14	-1.29 (2.11)	0.25 (1.53)	-1.54 (2.13)	0.0166
Suprathreshold temperature evoked pain, period 1 only (parallel groups)#, mean (SD)	14 (7+7)	-2.07 (2.67)	0.79 (1.50)	-2.86	0.0064
Suprathreshold heat evoked pain (crossover analysis)*, mean (SD)	14	-1.8 (3.1)	0.4 (3.0)	-2.2 (2.9)	0.0117
Suprathreshold heat evoked pain, period 1 only (parallel groups)#, mean (SD)	14 (7+7)	-2.9 (3.8)	2.1 (2.5)	-4.0	0.0058
Average of all 4 sensory qualities suprathreshold evoked pain, period 1 only (parallel groups)#, mean (SD)	14 (7+7)	-2.07 (2.28)	-0.46 (1.40)	-1.61	0.0670

*Wilcoxon signed rank test, #Wilcoxon Mann-Whitney test. One-sided testing.

Källa: Alzecure-poster på 2023 års EFIC-kongress

Deltagarna i fas 2-studien var överkänsliga för beröring, så kallad allodyni, ett vanligt tillstånd vid perifer neuropatisk smärta. De fjorton deltagarna i studien stod redan på oral standardbehandling för smärtlindring, vilket höjde ribban för att visa smärtlindring med tillägg av ACD440. Studien mätte förändringen från baseline dag 0 till dag 7 vid olika typer av mekaniskt framkallad smärta: genom borstning, tryck, värme eller köld. Den smärtpyp som registrerade störst minskning vid behandling med ACD440 inkluderades i resultatet och efter sju dagars behandling bytte placebo-gruppen till aktiv behandling och vice versa, så kallad cross over-design.

Resultaten visade att sju dagars behandling med gelen ACD440 minskade den värmeutlösta mekaniska smärtan med cirka 50 % till -1,29 enligt en ensidig test-skala (p-värde 0,0166). Delar av studieresultatet presenterades på en poster på 2023 års EFIC-kongress, European Pain Federation. Forskarna slog fast att ACD440 signifikant minskade smärta framkallad av värme och föreslog att substansen borde testas i ett större urval av patienter för att se hur smärtlindring skulle fungera vid spontan neuropatiskt smärta. Vi tror att en sådan population, där smärtupplevelsen inte är framkallad av yttre mekaniska faktorer, skulle ge en mer verklighetsbaserad bild av substansens effektivitet.

I ovanstående fas 2-studie gick det inte att visa signifikant effekt på spontant neuropatisk smärta eller upplevd smärta enligt PGIC-skalan. Dessa sekundära effektparametrar skulle behöva studeras som primära effektparametrar i en större studie under en längre period för att kunna beläggas.

ACD440-projektet med bakgrund i AstraZeneca har begränsat återstående patentskydd för aktiv substans men är skyddat av ett formuleringspatent som sträcker sig till 2042. Formuleringspatent anses allmänt inte lika effektiva som substanspatent. Vi uppskattar att Alzecure har 50 procents chans att nå ett licensavtal under 2025 med en uppfrent på 7 miljoner USD.

Äldre substans till grund för forskningen

Forskningen inom TRPV1 har sin bakgrund i olika försök som gjorts genom året med grundsubstansen kapsaicin, en växtbaserad substans som utvinns ur chilipeppar. Kapsaicin, som aktiverar TRPV1-receptorn, används i olika smärtlindrande hudsalvor mot neuropatisk smärta efter bland annat bältros. Ämnet återfinns även i krämer för tillfällig smärtlindring vid muskel- och ledvärk, som reumatism. Eftersom kapsaicin aktiverar/agoniserar TRPV1-receptorn ställer medicineringen större krav på övervakning och säkerhet än vad en antagonist som ACD440 sannolikt skulle göra.

Många patologiska tillstånd inklusive neuroinflammation, cancer, psykiatriska störningar och patologisk smärta, är kopplade till onormal funktion för TRPV-1 i perifera vävnader. Forskning kring blockering av transient potential receptors (TRP) har pågått under många decennier men har stött på misslyckanden. Medicinsk kontroll av kronisk smärta är ett forskningsfält som har haft svårt att lyckas visa tillräcklig och långvarig effekt med acceptabel säkerhet.

Väntan på fas 1-studie med Alzstatin

Inom Alzstatin-plattformen har bolaget två kandidater: ACD679 och den nyare kandidaten ACD680 som togs fram i januari 2023. Substanserna är så kallade gamma-sekretas modulatorer. ACD680 har tagits fram av bolagets forskare med 679 som förebild och skyddas av patent under en längre tid. ACD680 förbereds för en fas 1 SAD/MAD-studie och i en sådan finns eventuellt möjligheter att även se tecken på effekt genom biomarkörer. En mindre fas 1-studie av ACD680 tror vi skulle vara möjlig med bolagets nuvarande kassaposition om 39 miljoner SEK.

Nya framsteg inom Alzheimers ökar intresset

I Q2 godkände FDA Eli Lillys antikropp donanemab mot tidig Alzheimers sjukdom. Antikroppen, som kommer att marknadsföras i USA under varumärkesnamnet Kisunla, blir ett alternativ för amerikanska läkare till Leqembi (lecanemab). I januari 2023 fick lecanemab ett accelererat godkännande i USA och i juli samma år fick behandling fullt godkännande. Det triggade en positiv spiral för hela Alzheimerområdet då avsaknaden av nya läkemedel varit påtaglig de senaste decennierna. På grund av att Alzheimer varit något av en gravplats för läkemedelskandidater har många läkemedelsbolag riktat blickarna åt andra sjukdomar såsom cancer och diabetes. Men med godkännandet av lecanemab - och nu donanemab - tror vi att intresset för Alzheimers kommer att öka ytterligare.

Antikropparna är de första sjukdomsmodifierande behandlingarna mot sjukdomen men de angriper inte roten till problemet, utan bromsar endast den kognitiva nedgången och sjukdomsutvecklingen. Endast 5–8 procent av patienterna som kommer till minneskliniker är lämpade för antikropsbehandling, enligt en studie från Mayo

Clinic. Behovet av ytterligare läkemedel kvarstår således och Alzheimergåtan förblir olöst – om än har steg tagits i rätt riktning.

Storartad licensaffär inom smärta

Sommaren 2023 licensierade ögonspecialiserade Bausch + Lomb fyra projekt från Novartis för 1,75 miljarder USD upfront, inklusive möjliga milstolpsbetalningar om 0,75 miljarder USD. Huvudprojektet i affären är ögondroppbehandlingen Xiidra som används mot torra ögon. Ett av projekten som ingick i transaktionen är den prekliniska TRPV1-antagonisten OJL332, som vi antar kommer att utvecklas inom smärtindikationer specifikt mot tillstånd i öga. I affären ingick även ögondropsprojektet SAF312 (libvatrep) som är en TRPV1 antagonist som har uppvisat positiva fas 2-resultat. Vi ser det som validerande att Bausch + Lomb förvärvar rättigheter till TRPV1-antagonister.

Ledningen släpper mer data på ACD137

Det andra smärtprojektet, ACD137, utvecklas mot osteoartros och andra svåra smärttillstånd. Osteoartros är en vanlig degenerativ ledsjukdom som drabbar en stor del av befolkningen världen över. År 2019 uppskattades det att cirka 528 miljoner människor levde med osteoartrit globalt. Detta antal förväntas öka, framför allt drivet av en åldrande befolkning.

Ledningen har sedan halvårsskiftet släppt två rapporter om ny fynd i det prekliniska programmet. Forskningen för ACD137 bygger på kunskaper från NeuroRestore-plattformen och fokuserar på att blockera NGF-medierad signalering genom negativ allosterisk modulering av receptorn TrkA, så kallad Trk-NAM. Antikroppsstudier har visat en lovande mekanism för smärtlindring genom Trk-NAM.

Substansen är baserad på samma mekanism som AK-1830 från japanska Asahi Kasei. AK-1830 testas i en stor fas 2b-studie på patienter med osteoartros.

Japanska Asahi Kaseis fas 2b-studie ökar intresset för AlzeCures TrkA-NAM

Finansiell diskussion och värdering

För att vara ett mindre forskningsbolag har Alzecure en stor och innovativ portfölj av tidiga forskningsprojekt. Projekt inriktade på behandling av Alzheimer har potentiellt sett en mycket stor marknad. Både ACD856 och ACD680 har potential att sälja för mer än tre miljarder USD. ACD856 har dock kommit längre och vi ser detta projekt som det mest värdefulla.

I ett idealt scenario skulle bolaget genom utlicensiering av ACD440 kunna finansiera en fas 2-studie för ACD856, men vi håller oss i ett mer konservativt scenario till att bolaget först måste ta in nytt kapital och efter det hamna i ett bättre förhandlingsläge. Samtidigt noterar vi att ledningen vid upprepade tillfällen har informerat om att diskussioner om partnerskap eller utlicensiering pågår.

Vårt motiverade värde sänks till 6,0 kronor från 7,0 efter antagandet att bolaget under nästa år genomför en företrädesemission om 80 miljoner kronor med teckningskurs på 0,8 kr. Även här kan andra scenarion vara tänkbara, t ex att en riktad nyemission till en större institutionell investerare gör på en bättre kursnivå.

Sum-Of-The-Parts för Alzecures projektportfölj

	SEK per aktie*	Totalt värde (MSEK)	Utslaget på antal aktier (mln)	Sannolikhet godkänt*	Sannolikhet att nå fas 3	Topp-försäljning (MUSD)	WACC
ACD856	2,6	481		8%		2 000	15%
Alzstatin	1,2	227		3%		3 600	15%
ACD440	2,1	403		6%		800	15%
ACD137	0,3	60		4%		800	15%
Administration	-0,2	-36					
Summa	6,0	1 135					

Nuvarande aktier antal, mln

88 *) Inkluderar sannolikhet för licensaffär

Vi konstaterar att nedgången i Alzecures aktiekurs under året erbjuder ett lockande tillfälle för investerare som söker hög risk i investeringar i läkemedelsutveckling inom neurologi-området.

AlzeCures projektportfölj

Plattform	Kandidat	Verkningsmekanism	Indikation	Forskningsfas	Pre-klinisk fas	Fas I	Fas II	Fas III
NeuroRestore	ACD856	Positiv allosterisk modulator (PAM) av Trk-receptorer	Alzheimers Sjukdom Traumatisk hjärnskada, Parkinsons sjukdom, Sömnstörningar, Depression					
	ACD857	Positiv allosterisk modulator (PAM) av Trk-receptorer	Alzheimers sjukdom					
Alzstatin	ACD679	Gamma-sekretas modulator (GSM)	Alzheimers sjukdom					
	ACD680	Gamma-sekretas modulator (GSM)	Alzheimers sjukdom					
Painless	ACD440	TrpV1 antagonist	Neuropatisk smärta					
	ACD137	Negativ allosterisk modulator (NAM) av TrkA-receptorer	Osteoartrors smärta					

 Pågående  Slutförd

Fas 2a-studien med ACD440 är slutförd och positiva data har presenterats. Källa: AlzeCure Pharma.

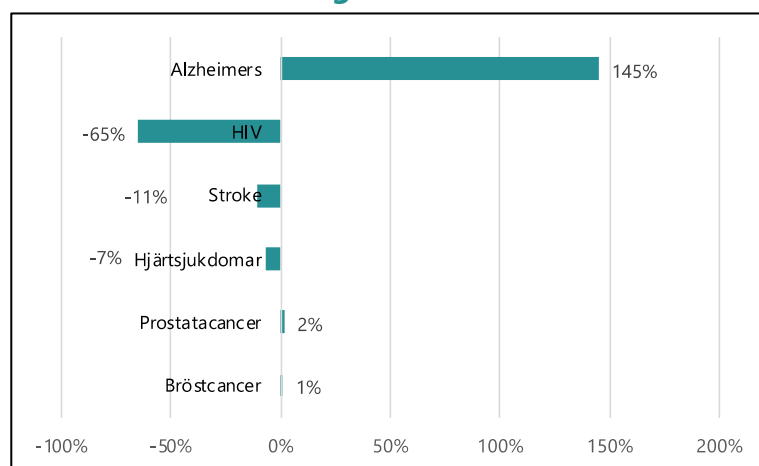
Appendix

Stor marknadspotential inom Alzheimers

Samhällskostnaden för Alzheimers är större än för onkologi och hjärt- och kärlsjukdomar tillsammans. I USA har 1 av 9 personer över 65 drabbats av Alzheimers⁵ och patientpopulationen kommer tredubblas under de kommande 30 åren. Följande diagram illustrerar den procentuella förändringen i utvalda dödsorsaker (alla åldrar) mellan 2000 och 2019. Alzheimers är nu den femte vanligaste dödsorsaken bland människor över 65.

Samhällskostnaden för Alzheimers mer än för cancer och hjärtsjukdomar tillsammans

Procentuell förändring i utvalda dödsorsaker



Källa: 2022 Alzheimer's Disease Facts & Figures. Alzheimer's Association

NeuroRestore mot Alzheimers

NeuroRestore, en Trk-PAM, främjar nervcellskommunikation genom att förstärka BDNF- och NGF-signaler, viktigt för att motverka Alzheimers symptom. ACD856, fokuserad på Alzheimers, kan lindra kognitiva nedsättningar och visar potential för neuroprotektion och sjukdomsmodifiering. Marknaden för Alzheimers läkemedel, dominerad av symptomlindrande behandlingar med begränsad effekt och hög avbrottsfrekvens, omsatte 3 miljarder USD 2019. Då anti-kroppsbehandlingarna vid Alzheimers endast bromsar sjukdomsutveckling och inte förbättrar inlärnings- och minnesfunktionen finns ett stort behov av effektiva kognitionshöjande preparat som förbättrar patienternas inlärnings- och minneskapacitet.

Delar av AlzeCures fynd inom NeuroRestore bekräftas av Eisais TrkA-PAM E2511, en annan läkemedelskandidat i klinisk fas. ACD856 skiljer sig från E2511 genom att även ha pro-kognitiva egenskaper. Detta stärker den vetenskapliga grunden för att använda denna mekanism vid behandling av depression. AlzeCure förbereder nu fas 2-studier och diskuterar partnerskap och utlicensiering med externa parter.

⁵ <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>

NeuroRestore mot depression

NeuroRestore kan även utforskas för depression. Globalt ökar antalet personer med neuropsykiatriska störningar och just nu är cirka 615 miljoner människor drabbade, vilket motsvarar nästan 10 procent av världens befolkning. Mer än hälften av dessa lider av depression, som påverkar känslor, tankar och beteende. Major depressive disorder (MDD) påverkar cirka 5 procent av alla vuxna och är 50 procent vanligare bland kvinnor än män. En av sex personer (16,6 %) kommer att uppleva depression någon gång i livet. Antalet depressioner ökar snabbast bland kvinnor och unga vuxna.

NeuroRestore-substanser har visat antidepressiva effekter i prekliniska modeller. Nyligen publicerade artiklar i Cell, Nature och Science visar att antidepressiva preparat så som ketamin, SSRI-preparat och psykedeliska substanser medierar sin anti-depressiva effekt via TrkB-BDNF-receptorn. Detta validerar NeuroRestore som också verkar via TrkB/BDNF-receptorn.

Alzstatin – förebyggande behandling mot Alzheimers

Gammasekretas-modulatorer som Alzstatin lockar forskarintresse som effektiv Alzheimers-behandling. AlzeCure utvecklar Alzstatin för enkel användning och kostnadseffektivitet, potentiellt i kombination med antikroppar för att kontrollera myeloid-beta-nivåer. I jämförelse med antikroppsbehandlingar som Leqembi och Kisunla, riktade mot milda stadier, kan Alzstatin användas tidigare för att förhindra skada.

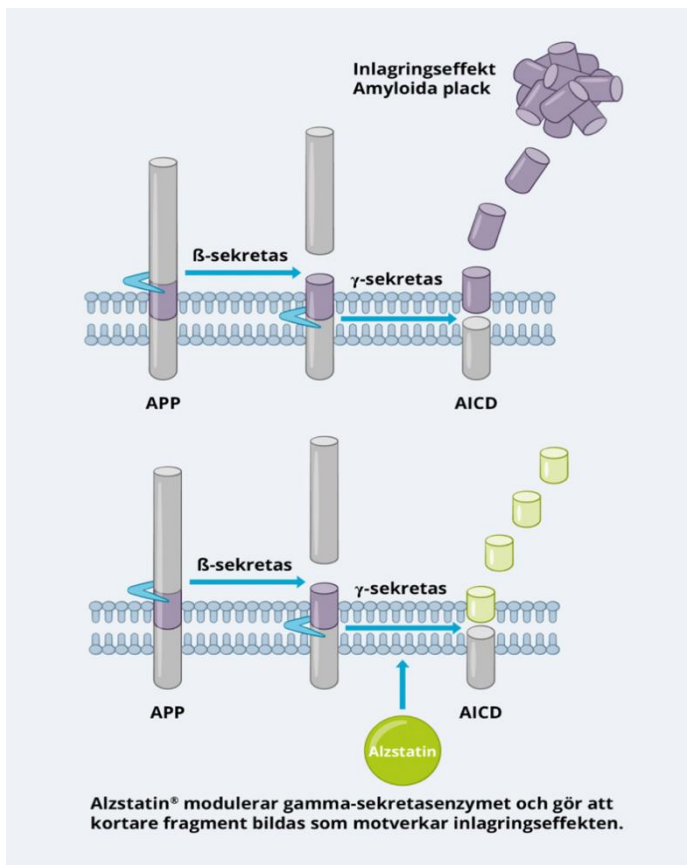
Alzstatin kan potentiellt kombineras med antikroppar som Leqembi och Kisunla



Antikropparna Aduhelm (aducanumab), Leqembi (lecanemab) och Kisunla (donanemab) har indikationen "Mild Alzheimers", där hjärnan redan är kraftigt skadad och patienten har kognitiva symtom. Alzstatin är inriktat på ett tidigare sjukdomsstadium, identifierat av biomarkörer och riskfaktorer, med avsikten att förhindra eller minimera hjärnskador. Källa: AlzeCure Pharma.

Verkningsmekanism för Alzstatin

Alzstatin minskar produktionen av skadligt amyloid-beta (Amyloid-beta-42) och amyloida plack genom att modifiera gamma-sekretas, vilket leder till kortare, icke-toxiska amyloid-beta-fragment som inte bildar plack. AlzeCure anser att denna minskning av amyloid-beta är den mest effektiva strategin för att reducera amyloida aggregat och förebygga Alzheimers progression. Gammasekretas-modulatorer (GSM) verkar därmed motsatt mot de mutationer som orsakar ärftlig Alzheimers, genom att direkt minska amyloid-beta-nivåerna.



Källa: AlzeCure Pharma.

Lecanemab uppvisade minskad kognitiv försämring

Bioartics partner Eisai rapporterade i september 2022 att Leqembi (lecanemab) minskade kognitiv försämring i en stor fas 3-studie. GlobalData förutspår en stark global försäljning av lecanemab på USD 2,76 miljarder till 2030. Vidare är endast en liten del av alla patienter som kommer till minneskliniker lämpade för anti-kroppsbehandling, vilket visar på det stora medicinska behov som kvarstår.

AlzeCures Painless-plattform mot kronisk smärta

Marknaden för neuropatisk smärta förväntas växa från 10,8 miljarder USD 2020 till 25,2 miljarder USD 2027. Teva Pharmaceuticals och Regeneron har ingått ett avtal om fasinumab, en anti-nervtillväxtfaktor, där Teva betalade 250 miljoner USD i förskott och ska dela framtida intäkter och forskningskostnader med Regeneron. De siktar på en toppförsäljning av 500 miljoner USD för fasinumab. AlzeCure lanserade 2019 projektet TrkA-NAM för att utveckla behandlingar mot artros och andra smärttillstånd, baserat på NeuroRestore-plattformens insikter, med fokus på att minska NGF-signalering. Dessutom in-licenserades ACD440, en TRPV1-antagonist, 2020 för lokal behandling av kronisk neuropatisk smärta, och bolaget rapporterade positiva fas 2-resultat i maj för behandling av temperaturutlöst smärta. AlzeCure har även presenterat detaljerad fas 2-data vid smärtekongressen EFIC under hösten 2023.

Stor vilja hos amerikanska FDA att få fram icke-opioida smärtbehandlingar

Stor marknadspotential för icke-opioiden ACD440

Att marknadspotentialen för icke-opioida behandlingar av neuropatisk smärta är mycket stor illustreras av det avtal schweiziska Novaremed AG ingick i juli med Hong Kong-baserade NeuroFront⁶. Avtalet gäller utvecklingen av Novaremeds icke-opioida läkemedelskandidat NRD.E1 i Kina och Singapore och kan vara värt upp till USD 130 miljoner i milstolpsbetalningar. Därutöver förväntas Novaremed AG erhålla royaltybetalningar som rimligen kommer att överstiga milstolpsbetalningarna. NRD.E1 har framgångsrikt genomgått tre fas 1-studier och en fas 2a-studie där man visat på proof-of-concept. I december 2020 fick NDR.E1 Fast Track Designation av amerikanska FDA, vilket visar på den stora vilja det finns bland amerikanska myndigheter att få fram icke-opioida smärtbehandlingar. Även Bausch + Lomb's transaktion med Novartis, som nämnts tidigare i analysen, indikerar på potentialen i smärtområdet.

TrkA-NAM visar på anti-inflammatoriska egenskaper

AlzeCures andra smärtprojekt TrkA-NAM utvecklas även det väl. Projektet är primärt inriktat mot artros och under 2022 har data genererats som indikerar att TrkA-NAM inte bara har smärtlindrande effekt, utan även anti-inflammatoriska egenskaper. I januari 2024 valde AlzeCure läkemedelskandidat i TrkA-NAM-projektet – ACD137.

⁶ <https://www.businesswire.com/news/home/20220721005391/en/>

Disclaimer

Aktiespararna, www.aktiespararna.se, publicerar analyser om bolag som sammanställts med hjälp av källor som bedömts tillförlitliga. Aktiespararna kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något finansiellt instrument. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren. Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning. Aktiespararna har i övrigt inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Aktiespararna har rutiner för hantering av intressekonflikter, vilket säkerställer objektivitet och oberoende.

Innehållet får kopieras, reproduceras och distribueras. Aktiespararna kan dock inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys.

Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

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

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg