



ERIK PENSER BANK

Penser Future | Biotech | Sverige | 21 november 2023

Alzinova AB

Terapeutiskt vaccin mot Alzheimers sjukdom i fokus

Det lilla bolaget på en stor marknad

Alzinova är ett svenskt biofarmabolag i klinisk fas som utvecklar ett terapeutiskt vaccin och en monoklonal antikropp mot Alzheimers sjukdom. Bolaget identifierade en metod som skulle kunna specifikt angripa det giftiga i hjärnan, amyloid-beta oligomerer, en av de bakomliggande orsakerna till Alzheimers sjukdom. Alzinovas ledande läkemedelskandidat – vaccinet ALZ-101 – genomgår för närvarande en klinisk fas Ib-studie där topline-resultat för A-delen förväntas rapporteras under Q4'2023. Bolagets andra läkemedelskandidat – monoklonal antikropp ALZ-201 – genomgår prekliniska studier samt förberedelser inför en fas Ib-studie.

Alzheimers – en folksjukdom utan botemedel

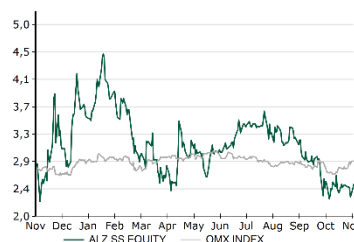
Demens har en prevalens på cirka 50 miljoner patienter globalt och Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen som utgör mellan 60 och 70% av alla fall. Alzheimers belastar patienterna med stort lidande samtidigt som sjukvårdssystemen belastas av mycket höga kostnader. Den höga prevalensen, i kombination med de höga sjukvårdskostnaderna, innebär att marknadspotentialen för läkemedel inom Alzheimers är betydande. Marknaden för behandling av Alzheimers sjukdom förväntas växa med 20% CAGR till 2030. Drivande faktorer för denna tillväxt inkluderar en åldrande global befolkning som leder till en ökning av förekomsten av Alzheimers och efterfrågan på effektiva terapier kommer fortsätta att öka.

Blockbuster-potential till hög risk

Vi bedömer att Alzinova, med en spännande vaccin- och antikroppskandidat, har potential att bli en viktig differentierad behandling för patienter med Alzheimers sjukdom. Om Alzinova tar sin ledande läkemedelskandidat ALZ-101 till marknaden med hjälp av en eventuell partner har produkten blockbuster-potential, även vid en relativt snäv marknadspenetrationsgrad. En potentiell investerare i Alzinova bör dock vara medveten om den binära risken förknippad med investeringar i biofarmabolag, i synnerhet inom CNS-området. Fältet har under en lång tid präglats av motgångar och misslyckade studier, men godkännandet av lecanemab har eldat på investeringsviljan i området.

Estimatändring			Prognos (mSEK)				Bedömning	
	23e	24e	25e	2022	2023e	2024e	2025e	
Kommande händelser								
Q4 - rapport		28 februari 2024						Potential 5
Q1 - rapport		31 december 2024						Risk 5
Bolagsfakta (mSEK)								Finansiell ställning 2
Antal aktier		45m	Nettoomsättning	0	0	0	0	Historik & meriter 3
Börsvärde		112	Tillväxt	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.	Aktiekurs 2,5 SEK
Nettoskuld		-32	EBITDA, just.	-13	-14	-49	-69	
EV		80	EBIT, just.	-13	-14	-49	-69	
Free float		81%	EPS, just.	-0,4	-0,3	-1,1	-1,6	
Daglig handelsvolym, snitt		74k	EPS-tillväxt, just.	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.	
Bloomberg Ticker		ALZ SS EQUITY	EK/aktie	3,3	2,1	2,9	3,2	
Analytiker			Utdelning per aktie	0,0	0,0	0,0	0,0	
Maria Karlsson Osipova			EBIT-marginal	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	
maria.karlssonosipova@penser.se			ROE, just.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	
			ROCE, just.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	
			EV/EBITDA	Neg.	-5,6x	-1,6x	-1,2x	
			EV/EBIT	Neg.	-5,6x	-1,6x	-1,2x	
			P/E, just.	-6,9x	-7,9x	-2,3x	-1,6x	
			P/EK	0,9x	1,2x	0,9x	0,8x	
			FCF yield	-30%	-27%	-59%	-77%	
			Nettoskuld/EBITDA	2,4x	0,1x	0,4x	0,3x	
							Intressekonflikter	
							Yes	No
							Likviditetsgarant	✓
							Certified adviser	✓
							Transaktioner 12m	✓

Kursutveckling 12 mån



Investment case

Alzinova är ett biofarmabolag med fokus på Alzheimers sjukdom. Fältet har under en lång tid präglats av motgångar och misslyckade studier, men godkännandet av lecanemab har eldat på investeringsviljan i området. Vi bedömer att Alzinova, med en spännande vaccin- och antikroppskandidat, har potential att bli en viktig differentierad behandling för patienter med Alzheimers sjukdom. En fas II-studie med vaccinkandidaten beräknas starta under nästa år, vilket blir första gången kandidaten har potential att visa effekt på regulatoriskt relevanta utfallsmått.

Demens har en prevalens på cirka 50 miljoner patienter globalt och Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen som utgör mellan 60 och 70% av alla fall. Alzheimers belastar patienterna med stort lidande samtidigt som sjukvårdssystemen belastas av mycket höga kostnader. Den höga prevalensen, i kombination med de höga sjukvårdskostnaderna, innebär att marknadspotentialen för sjukdomsmodifierande läkemedel inom Alzheimers är betydande. Marknaden för behandling av Alzheimers sjukdom förväntas växa med 20% CAGR till 2030. Drivande faktorer för denna tillväxt inkluderar en åldrande global befolkning som leder till en ökning av förekomsten av AD och efterfrågan på effektiva terapier kommer fortsätta att öka. Vi modellerar en toppförsäljning år 2035 över USD 4 mdr för kandidaten ALZ-101.

Företagets teknologi – och i synnerhet vaccinet ALZ-101 representerar ett nytt tillvägagångssätt som kräver mindre resurser från vården och har en möjlighet att ta en andel i det hittills inte lika populära vaccinområdet inom Alzheimers. Ett vaccin, till skillnad från andra behandlingsmetoder som till exempel antikroppar, förväntas kräva enbart några få doser om året i stället för att behöva administreras så ofta som varannan vecka. Dessutom kan det ges till patienter på ett mycket tids- och kostnadseffektivt sätt genom en enkel injektion inom primärvården eller i hemmet av en sjuksköterska. Alzinovas vaccin har därmed potential att minska vård- och samhällskostnaderna jämfört med antikroppsterapier, vilket i sin tur skapar möjligheter för fler att få vård.

Alzinovas egna AβCC-teknologi är unik och har flera fördelar jämfört med andra metoder. Bolaget identifierade en metod som skulle kunna specifikt angripa det giftiga i hjärnan, amyloid-beta oligomerer, troligtvis en av de bakomliggande orsakerna till Alzheimers sjukdom. Bolaget har erhållit positiv feedback från både FDA och EMA från möten inför den kommande fas II-studien.

En potentiell investerare i Alzinova bör vara medveten om den binära risken förknippad med investeringar i biofarmabolag, i synnerhet inom CNS-området. Samtidigt bedömer vi uppsidan som betydande vid ett positivt utfall i den kommande fas II-studien som kan attrahera till ett potentiellt partneravtal. Initiativ för att hitta en partner pågår redan nu. Alzinova har dessutom en kompetent och erfaren ledning samt en låg burn-rate. Det finns även goda chanser att erhålla ett så kallat snabbspår (*fast track designation*), vilket skulle underlätta ansökningsprocessen och den kliniska utvecklingen framöver.

Bolagsbeskrivning

Alzinova är ett svenskt biofarmabolag i klinisk fas som utvecklar ett terapeutiskt vaccin och en monoklonal antikropp mot Alzheimers sjukdom. Bolagets ledande läkemedelskandidat – vaccinet ALZ-101 - genomgår för närvarande en klinisk fas Ib-studie där topline-resultat för A-delen förväntas rapporteras under Q4'2023. Bolagets andra läkemedelskandidat – monoklonal antikropp ALZ-201 – genomgår prekliniska studier samt förberedelser inför en fas Ib-studie.

Projekt	Indikation	Preklinik	Fas Ib	Fas II	Fas III	Marknad
ALZ-101	Alzheimers sjukdom		Pågående	Planerad 2024+		2030E
ALZ-201	Alzheimers sjukdom	Pågående	Planerad 2024+			

Källa: Bolaget

Innehållsförteckning

Vår värdering	4
Sannolikhetsantaganden	4
Historik.....	5
Aktiekursutveckling & förväntat nyhetsflöde	6
Affärsstrategi	6
Alzheimers – en folksjukdom	7
Riskfaktorer	8
Sjukdomsprogression.....	8
Diagnostisering	9
Behandling	10
En folksjukdom som kostar	11
ALZ-101	12
Vad spelar oligomererna för roll?	13
Den kliniska fas Ib-studien med ALZ-101	14
Bolagets andra läkemedelskandidat - ALZ-201	15
Läget inom Alzheimer - 2023	16
AC Immune – vaccinkandidater inom både A β och tau	18
Araclon Biotech – vaccinkandidat inom A β	18
United Biomedical – Vaxxinitys UB311	18
De stora drakarna inom AD-behandlingar och AD-forskningen	18
Lecanemab – Biogen & Eisai	19
Aducanumab – Biogen & Eisai	19
Donanemab – Eli Lilly	19
Remternetug – Eli Lilly	20
Utmaningar inom AD	21
Marknaden för AD	22
Affärer inom AD	22
Adresserbar population och försäljningsprognoser för ALZ-101	23
Finansiell ställning och övergripande prognoser	25
Värdering av jämförbara bolag	26
Risker	27
Ägarbild och ledning	28
Patent- och marknadsskydd	30
Appendix	31
Appendix 1: Ordlista	31
Appendix 2: Oligomerspecifik immunterapi – A β CC-peptidteknologi	32
Appendix 3: Amyloidkaskadhypotesen	33

Vår värdering

För att bedöma bolaget utgår vi från fyra nyckelområden – potential, finansiell ställning, risk samt historik & meriter.

- **Potential (5 poäng)**

Alzinova avser bemöta ett stort ouppfyllt medicinskt behov genom att utveckla behandlingar mot Alzheimers sjukdom. Alzheimer-marknaden är en enorm marknad där man på senare tid har fått tillbaka hoppet om att finna fler och mer effektiva sjukdomsmodifierande behandlingar. Marknadspotentialen är mycket stor sett till den ofantliga patientbördan, lidande hos anhöriga och höga hälsoekonomiska kostnader. Om Alzinova tar sin ledande läkemedelskandidat ALZ-101 till marknaden med hjälp av en eventuell partner har produkten blockbuster-potential, även vid en relativt snäv marknadspenetrering. Alzheimerfältet har historiskt haft få framgångar, men de senaste framgångarna vi sett på marknaden bjöd på god avkastning och framför allt hopp om en bättre framtid för patienter med Alzheimers. I och med allt detta graderar vi potentialen för Alzinova till 5 poäng.

- **Risk (5 poäng)**

Väsentliga utvecklingsrisker kvarstår då Alzinova fortfarande befinner sig i ett relativt tidigt stadium och vägen till den första kompletta utläsningen av proof-of-concept-data från en fas II-studie är inte spikrak. Även operationella samt finansiella risker tillkommer. Innan året är slut förväntar vi oss utläsning av topline-data från den genomförda fas Ib-studiens A-del där vi får mer data rörande ALZ-101s säkerhet och tolerabilitet samt tecken på sjukdomsmodifierande effekter. Risknivån är därmed fortsatt hög och vi graderar den till 5 poäng.

- **Finansiell ställning (2 poäng)**

För den finansiella ställningen gör vi bedömningen utifrån den redovisade historiken. Vid det tredje kvartalets utgång uppgick likvida medel till drygt 33 mkr, vilket vi bedömer räcker för att förbereda den viktiga fas II-studien med ALZ-101. För att genomföra studien i egen regi har inte bolaget tillräckligt med kapital i nuläget. Antingen måste Alzinova finna en licenspartner, alternativt ta in ytterligare kapital. Bolaget har redan inlett aktiviteter med att söka efter en potentiell licenspartner. Kostnaderna förknippade med läkemedelsutveckling är höga och Alzheimerfältet, i synnerhet, är ett av de dyraste att bedriva kliniska studier inom i och med krävande rekryteringsprocesser samt långa uppföljningstider. Vi modellerar kapitalanskaffningar i vår modell för att täcka finansieringsbehovet för den kommande fas II-studien och graderar den nuvarande finansiella ställningen till 2 poäng.

- **Historik & meriter (3 poäng)**

Alzinova, likt andra biofarmabolag i tidigt skede, har en liten, men dedikerad organisation. Bolagets styrelse och ledning besitter nödvändig kunskap och har den kompetens som behövs för att ta en produkt hela vägen till marknaden. Vi graderar i nuläget historik & meriter till 3 poäng.

Sannolikhetsantaganden

Nedan presenteras de sannolikhetsantaganden vi har använt i våra modeller för att värdera bolaget. Sannolikhetsjusteringen baseras framför allt på befintliga empiriska data kring sannolikheter för ett läkemedelsprojekt att nå marknaden.

Sannolikhetsjusteringen ska endast ses som ett riktmärke. När bolaget avancerar vidare i sin kliniska utveckling kan det finnas möjligheter att söka exempelvis accelererat godkännande, samtidigt som det finns risker att ytterligare studier kommer behöva genomföras. Alzheimers har ur ett historiskt perspektiv varit ett svårforskat område. På senare tid har dock två aktörer inom Alzheimers amyloid-beta fältet lyckats nå marknaden med sina produkter, vilket stärker amyloidhypotesen och inger konfidens för bolagets framtida position på marknaden. Vidare antar vi att bolaget kommer att påbörja en fas II-studie tidigast 2024, därmed anger vi en sannolikhet på 99% för att gå över från fas I till fas II. Denna data och våra antaganden indikerar att **sannolikheten för att ALZ-101 når marknaden uppgår till 12%**. För bolagets andra projekt som ännu befinner sig i preklinisk fas använder vi inga sannolikhetsjusteringar och modellerar inte för framtida intäkter.

Sannolikhetsantaganden baserat på empiriska data inom neurologi

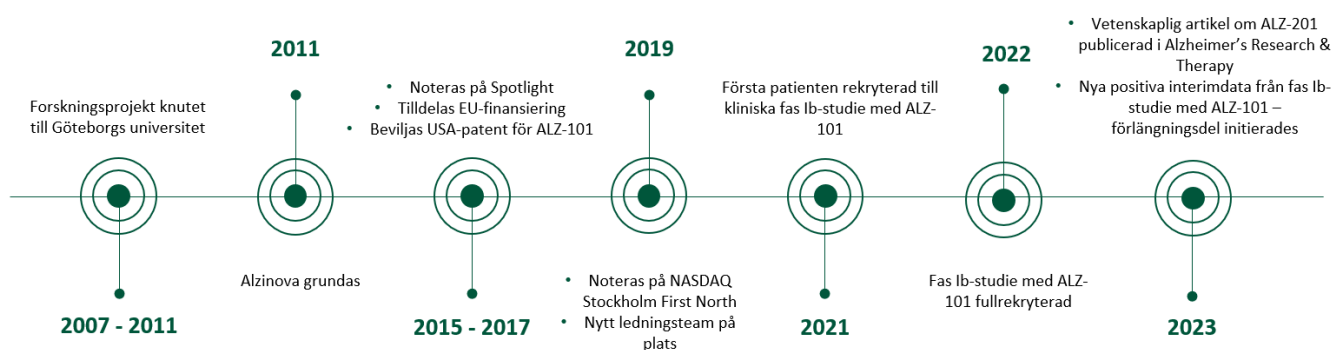
	Fas I till Fas II	Fas II till Fas III	Fas III till NDA/BLA	NDA/BLA till Godkännande	Kumulativt
Neurologi	48%	27%	53%	87%	6%
Alzinova	99%	27%	53%	87%	12%

Källa: BIO; QLS Advisors; EPB

Historik

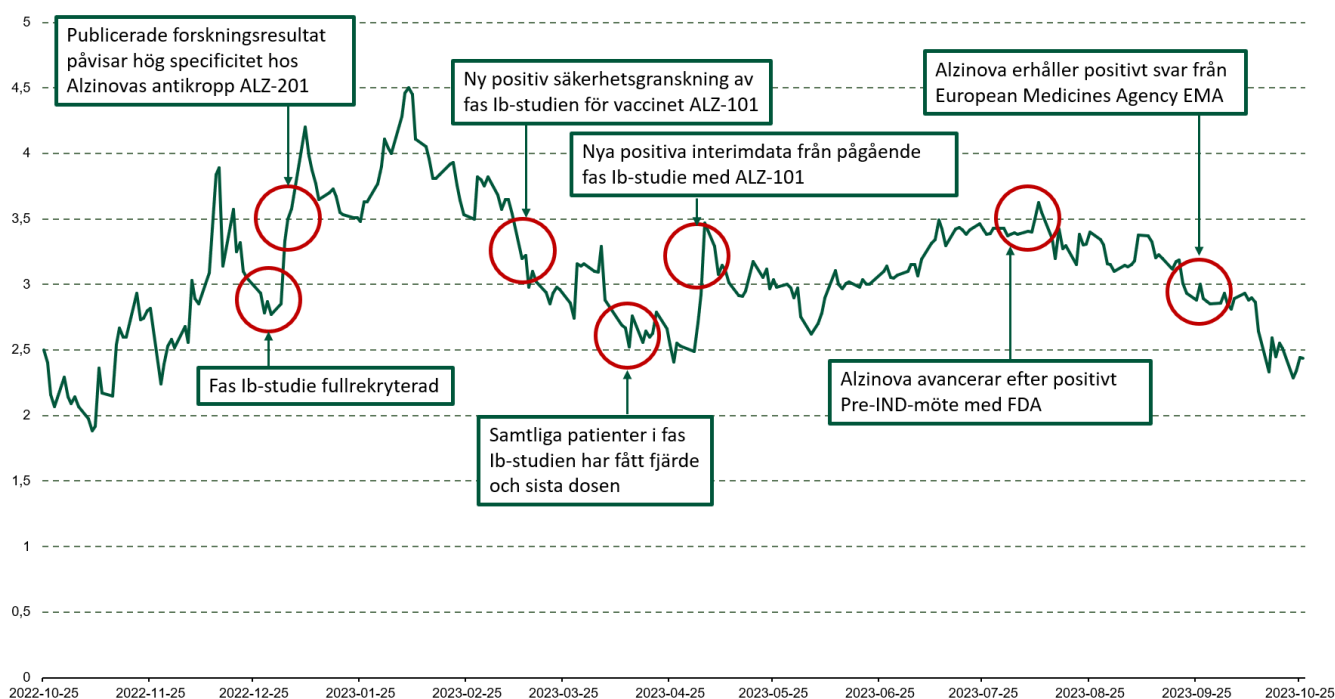
Alzinova härstammar från ett forskningsprojekt vid Göteborgs universitet. Företaget grundades av forskare år 2011 efter uppfinningen av en unik teknikplattform, AβCC. Affärsänglar och holdingbolaget vid Göteborgs universitet, GU Holding AB (numer GU Ventures AB), tillhandahöll startkapital och affärsutvecklingsstöd under de tidiga åren. I november 2015 genomförde Alzinova en IPO och blev noterat på Spotlight Stock Market (tidigare "AktieTorget") i Sverige. Den nya finansieringen möjliggjorde att effektivt närma sig den kliniska fasen och förbereda för den första kliniska fas Ib-studien av sin ledande produkt, ALZ-101. Sedan mars 2019, efter att ha genomfört en tredje kapitalisering, handlas Alzinova som ett publikt företag på NASDAQ First North i Stockholm, Sverige (ticker: ALZ). År 2021 startade den första kliniska studien med ALZ-101 och topline-data från studiens A-del förväntas att presenteras innan året är slut.

Tidslinje



Källa: MFN, Bolaget

Väsentliga händelser och aktiekursutveckling under det senaste året



Källa: MFN

Aktiekursutveckling & förväntat nyhetsflöde

Aktiekursen under det senaste året har, till skillnad från ett antal jämförbara bolag i tidig klinisk utveckling, legat relativt stabilt. De uppgångar vi har sett har inte varit bestående och vi tror att det krävs mer kliniska data för att få en mer varaktig effekt på aktiekursen.

Inom en snar framtid väntar vi oss datautläsning från bolagets kliniska fas Ib-studiens A-del med ALZ-101, vilket är den enskilt viktigaste händelsen i bolagets historia hittills. Nyheter relaterade till det andra utvecklingsprojektet ALZ-201 anser vi kommer ha mindre påverkan på aktiekursutvecklingen.

Händelse	Prognos	Kurspåverkan
Datautläsning fas Ib-studie med ALZ-101 (del A)	Q4'2023	Hög
Vidare avancering av projektet ALZ-201	-	Medel
Annonsering av icke-utspädningslösningar	-	Hög
Annonsering av andra kapitalanskaffningar	2024	Hög

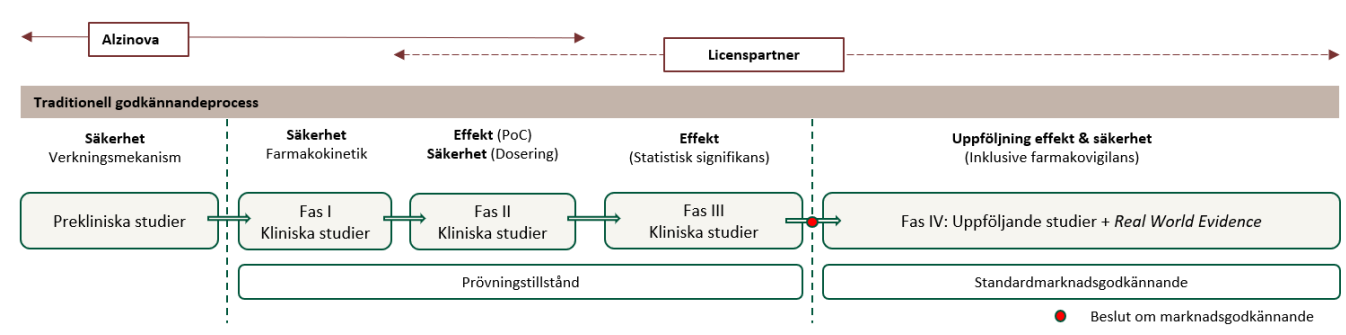
Källa: EPB

Affärsstrategi

Ett läkemedelsutvecklande bolag och dess produktkandidater måste genomgå alla de traditionella stegen i utvecklingsprocessen för att påbörja registrering, prekliniska och kliniska studier samt en godkännandeprocess inom respektive land där bolaget ämnar lansera sin produkt. De vanligaste affärsstrategierna för mindre biofarmaföretag inkluderar oftast licensiering och partnerskap redan under utvecklingsfasen. Bolagen söker ofta partnerskap och samarbeten med större läkemedelsföretag, akademiska institutioner eller andra intressenter för att få tillgång till resurser, expertis och finansiering.

För Alzinova är målet att driva projekt i klinisk utveckling för att dokumentera att läkemedelskandidaterna är säkra och tolereras väl, samtidigt som visa proof-of-concept i patienter med sjukdomen. I praktiken innebär det att bolaget framgångsrikt ämnar avsluta och rapportera den kliniska fas Ib-studien – både A-delen och förlängningsdelen (del B). Parallellt pågår initiativ för att hitta partners. Nästa kliniska studie, fas II-studien planeras för 2024.

Läkemedelsutveckling och godkännandeprocess



Källa: *Frontiers in Pharmacology*; bearbetad Detela & Lodge (2019)

Eftersom det idag inte finns något godkänt terapeutiskt vaccin (syftar till att bota eller bromsa sjukdomen hos personer som redan är sjuka) inom Alzheimers och generellt väldigt få godkända sjukdomsmodifierande behandlingar inom fältet (två antikroppar i USA) kan de regulatoriska trösklarna sänkas genom exempelvis *fast track designation*.

Fast track designation, eller "snabbspår", är en process som används för läkemedel som är tänkta att hjälpa människor med allvarliga sjukdomar. För att erhålla den beteckningen måste läkemedlet visa att det kan hjälpa till på ett sätt som andra mediciner inte kan. Processen kan appliceras inom utveckling av många olika läkemedel mot allvarliga sjukdomar, som till exempel AIDS, Alzheimers, cancer, epilepsi och diabetes.

Bolagen kan ansöka om snabbspåret när som helst under utvecklingsprocessen. De kan använda data från både kliniska och prekliniska studier. Efter en inskickad ansökan måste FDA svara inom 60 dagar, vilket gör processen snabbare. Dessutom kan läkemedelsutvecklare börja kommunicera med FDA mycket tidigt i utvecklingsprocessen och ofta för att se till att allt går som det ska. De kan också skicka in delar av ansökan i förväg innan hela ansökan är klar för att snabbare kunna få ett eventuellt godkännande.

Källa: FDA; *Applied clinical trials*

Alzheimers – en folksjukdom

Alzheimers sjukdom är ett komplext neurologiskt sjukdomstillstånd som främst drabbar den äldre befolkningen. Den kännetecknas av gradvis försämring av kognitiva förmågor, inklusive minne, resonemang, språk och problemlösningsförmåga. När sjukdomen fortskrider kan personer med Alzheimers uppleva personlighetsförändringar, desorientering och svårigheter att utföra dagliga uppgifter. Den exakta orsaken till Alzheimers är inte fullständigt förstådd, men den är förknippad med en ansamling av skadliga proteinavlagringar i hjärnan. Det finns för närvarande få potentiellt sjukdomsmodifierande behandlingar för sjukdomen och några symtomatiska behandlingar, men det finns fortfarande ingen botande behandling. Alzheimers har en djupgående påverkan på både individer och deras familjer.

? Demens eller Alzheimers?

Demens är ett övergripande begrepp som refererar till en uppsättning symtom relaterade till en nedgång i kognitiv funktion. Alzheimers sjukdom är en specifik och vanlig orsak till demens. Med enkla ord är **demens** det övergripande begreppet för en mängd kognitiva symtom, medan **Alzheimers** är en specifik sjukdom som faller under demensbegreppet. Det finns andra orsaker till demens, såsom vaskulär demens, Lewy body-demens och frontallobsdemens, var och en med sina egna egenskaper och orsaker.

Alzheimers kännetecknas av en ansamling av skadliga proteiner i hjärnan, en karakteristisk egenskap hos sjukdomen. Dessa proteiner, nämligen amyloid-beta (A β) och tau, påverkar hjärnan och leder till en minskning av antalet kemiska budbärare som kallas neurotransmittorer, som är avgörande för rätt hjärnfunktion.

Alzheimers sjukdom (vidare även: AD, *Alzheimer's disease*) ökar i en alarmerande takt när befolkningen i världen åldras. Det finns uppskattningsvis 50 miljoner individer med demens globalt och Alzheimers sjukdom står för minst 60–70% av samtliga fall av demens. Antalet människor drabbade av demens beräknas växa till 130 miljoner globalt till 2050 (*Alzheimer's Association; Alzheimer's Disease International*). Dessutom finns det en betydande andel av personer med Alzheimers där sjukdomen förblir oupptäckt och odiagnostiserad. Vissa källor uppger att det kan finnas ungefär lika många individer med prodromal AD (en period då ospecifika sjukdomssymtom framträder) och ett ännu större antal personer med preklinisk AD karakteriserad av normal kognition, men biomarkörer som överensstämmer med AD-patologi.

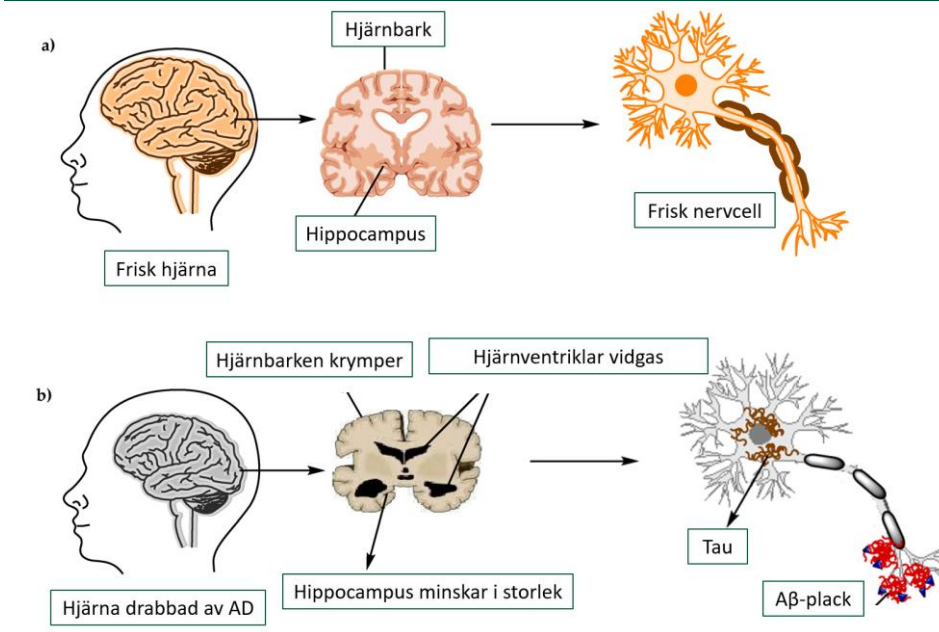
Biomarkörer – mätbara och kvantifierbara biologiska parametrar (exempelvis halten av något specifikt enzym eller hormon) som tjänar som indikatorer för hälsorelaterade bedömningar av exempelvis sjukdomsrisk, sjukdomsbild och dess effekter.

En frisk vuxen hjärna har miljarder nervceller – neuroner, var och en med långa, förgrenade förlängningar. Dessa förgreningar möjliggör individuella neuroner att bilda förbindelser med andra neuroner. Vid sådana anslutningar, kallade synapser, strömmar information från ett neuron och tas upp av ett annat neuron. Hjärnan innehåller miljarder synapsförbindelser. De tillåter signaler att färdas snabbt genom hjärnan. Dessa signaler skapar den cellulära basen för minnen, tankar, förmimmelser, känslor, rörelser och färdigheter. Amyloid-beta är ett protein som förekommer i en frisk hjärna, men vid Alzheimers sjukdom bildas små klumpar vid nervtrådarna. Ackumuleringen av proteinet amyloid-beta (så kallade amyloid-betaplack) och ansamling av en onormal form av proteinet tau inuti neuroner är två av flera hjärnförändringar associerade med Alzheimers sjukdom.

Dessa förändringar följs av skador på och förstörelse av neuroner, så kallad neurodegeneration. **Amyloid-beta** och **tau** har olika roller vid Alzheimers. Plack och oligomerer av amyloid-beta kan skada neuroner genom att störa neuron-till-neuronkommunikation vid synapser. Inuti neuroner kan tau blockera transporten av näringsämnen och andra molekyler som är nödvändiga för normal funktion och överlevnad av neuroner. Även om hela händelseförloppet vid Alzheimers är oklart, är det just amyloid-beta och tau som tros ha avgörande roller i sjukdomsförloppet.

Andra hjärnförändringar associerade med Alzheimers inkluderar inflammation och atrofi (minskad hjärnvolymer). Närvaron av giftiga amyloid-beta och tau-proteiner tros även aktivera immunsystemets celler i hjärnan som kallas mikroglia. Mikroglia försöker rensa bort de giftiga proteinerna samt utbrett skräp från döda och döende celler. Kronisk inflammation kan sätta in när mikroglia inte hinner med i allt som behöver rensas. Atrofi uppstår på grund av cellförlust. Normal hjärnfunktion äventyras ytterligare på grund av hjärnans försämrade förmåga att metabolisera glukos, dess huvudsakliga bränsle.

Frisk hjärna (a) vs. hjärna drabbad av Alzheimers (b)



Källa: Molecules

Riskfaktorer

De största riskfaktorerna för debuterande Alzheimers är ålder och genetik— familjehistorik av Alzheimers och särskilt [e4-formen av apolipoprotein E \(APOE\) genen](#). Ålder är den största av dessa riskfaktorer - risken att få Alzheimers demens ökar dramatiskt med åldern. Fem procent av personer i åldrarna 65–74 år, 13 % av personer i åldrarna 75–84 år och hela 33 % av personer som är 85 år eller äldre har Alzheimers demens enligt Alzheimer's Association. Åldrandet av babyboomgenerationen kommer att avsevärt öka antalet personer med Alzheimers. Det är dock viktigt att notera att Alzheimers demens inte är en normal del av åldrande och enbart hög ålder är inte tillräckligt för att orsaka Alzheimers demens.

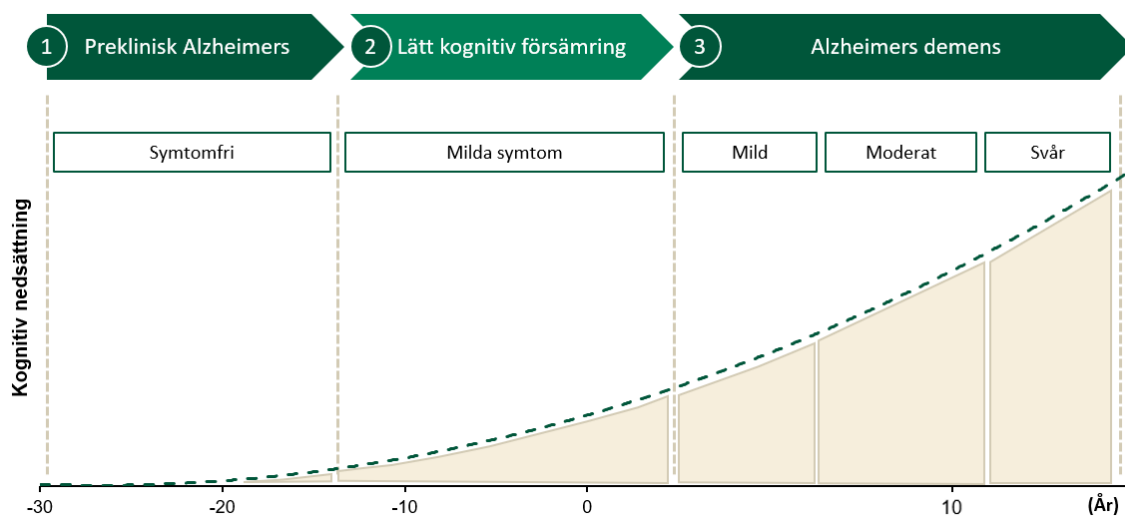
Även om ålder, genetik och familjehistoria inte kan påverkas, kan vissa andra riskfaktorer ändras eller modifieras för att minska risken för kognitiv försämring och demens. Exempel på modifierbara riskfaktorer är fysisk aktivitet, rökning, blodtryck och kost. The Lancet Commission föreslog att genom att ta itu med modifierbara riskfaktorer kan man förhindra eller fördröja upp till 40 % av demensfallen.

Sjukdomsprogression

Sjukdomen kommer smygande och det går inte att fastställa en exakt tidpunkt för dess debut. Som nämnt ovan upplever de drabbade personerna vanligtvis ökande minnesproblem och svårigheter att planera och utföra vardagliga aktiviteter. Med tiden försämras språkliga färdigheter, tidsuppfattning och andra kognitiva förmågor. Även ångest och oro är vanliga symtom och sjukdomsbilden kan även inkludera vanföreställningar och beteendeförändringar. I avancerade stadier tillkommer även allvarliga fysiska symtom.

Alzheimers sjukdom har en utdragen kurs som sträcker sig över fyra till tio år, ibland ännu längre. Symtomen är svåra att detektera i de tidiga stadierna och sjukdomens progression går ännu inte att stoppa. Nedan redovisas en AD-tidslinje där tre breda faser presenteras: preklinisk Alzheimers sjukdom utan symtom, lätt kognitiv försämring (MCI) på grund av Alzheimers sjukdom och demens p.g.a. Alzheimers sjukdom, även kallad Alzheimers demens. Hur lång tid individer tillbringar i varje del av kontinuumet varierar. Längden på varje del påverkas av ålder, genetik, kön och andra faktorer.

I sin senaste årsredovisning publicerade Alzinova en intervju med en anhörig till en Alzheimersjuk patient, [läs den här](#).



Källa: Nature, bearbetad Alzheimer's Association

Diagnostisering

Den kliniska bilden vid AD varierar - det är vanligt att den drabbade har svårt att ange den exakta tidpunkten för symtomens uppkomst. Själva diagnostiseringen utgör därmed en stor utmaning. Vanliga tidiga symtom inkluderar minnesproblem, svårigheter att finna ord, svårigheter att utföra vardagliga aktiviteter som att ringa samtal eller läsa tidningen och problem med orientering. Det är framför allt primärvårdens uppgift att göra en första bedömning av sjukhistoria, fysisk och psykisk status och en grundläggande laboratorieutredning. Läkaren ställer därför en rad frågor som sträcker sig bortom enbart minnet för att bedöma den kognitiva förmågan.

Primärvården använder vanligtvis tester som MMSE (*mini mental state examination*) och Klocktest för att bedöma minnesfunktionerna. Mer omfattande bedömningar görs av arbetsterapeuter och specialistkliniker använder ofta neuropsykologiska tester för att objektivt bedöma minnesstörningar och andra kognitiva problem. Sådana tester kan vara till hjälp för att objektivt påvisa minnesstörning och nedsättning av andra, högre kognitiva funktioner tidigt i sjukdomsförloppet. Trots att det kan ge utslag även vid ett tidigt stadium är det däremot inte möjligt att redan här se skillnaden mellan Alzheimers sjukdom och andra demenssjukdomar (*Alzheimerfonden*).

Det finns idag inga specifika blodprov för att diagnostisera Alzheimers sjukdom, men [likvoranalyser](#) kan ge insikter om hjärnans tillstånd. Förändringar i proteiner som amyloid och tau i likvor är viktiga för diagnosen. Även [EEG](#) kan visa grundrytmen i hjärnan, men det ger inte en specifik diagnos för Alzheimers sjukdom.

Medicinsk avbildningsteknik som PET-kameror kan användas för att bedöma hjärnans funktion och mäta amyloidnivåer i hjärnan och hjälpa till att diagnostisera sjukdomen tidigt samt utvärdera effekten av olika behandlingar.

Forskare arbetar med att ta fram tester som kan mäta biologiska tecken på sjukdomsprocesser i hjärnan. Dessa tester, inklusive blodprov, kan förbättra noggrannheten när man ställer en diagnos. De kan också tillåta att sjukdomen diagnostiseras innan symtomen ens börjar. Forskning visar även att potential finns för tester baserat på kapillärt blod som kan detektera AD-biomarkörer.

Behandling

Det finns idag få behandlingsalternativ – farmakologiska och icke-farmakologiska behandlingar som livsstilsförändringar och terapi. Symtomlindrande behandling mot Alzheimers sjukdom är den vanligaste typen av läkemedelsbehandling som finns på marknaden i de flesta länder i världen. En grupp av dessa läkemedel är acetylkolinesterashämmare och säljs under namnen Reminyl, Exelon respektive Aricept. Det finns också en annan typ av läkemedel som memantine. Dessa läkemedel lindrar symtomen under en tid, men påverkar inte sjukdomsförloppet på längre sikt.

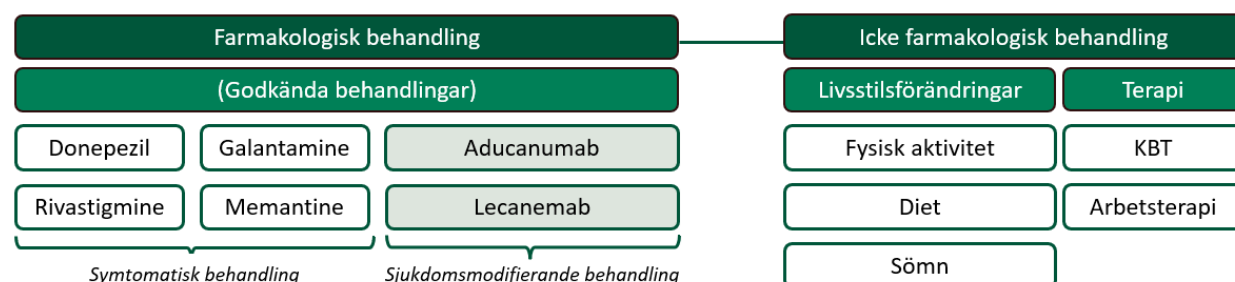
I flera decennier har forskare sökt efter behandlingar som kan bromsa eller bota Alzheimers sjukdom. Forskningen har däremot varit kantad av misslyckanden. Under de senaste åren tillkom två nya läkemedelsbehandlingar inom AD. På marknaden i USA finns idag två sjukdomsmodifierande alternativ – aducanumab och lecanemab. Lecanemab är en monoklonal antikropp som ges som intravenöst dropp i syfte att bromsa sjukdomssymtomen och minska den sjukliga ansamlingen av de skadliga proteinklumpar – amyloida plack. Mannen bakom läkemedlet är den svenske professorn Lars Lannfelt som även har grundat BioArctic. Lecanemab har fått ett godkännande i USA i år, i Europa väntar vi ett beslut innan 2023 är slut.

Risker med de godkända behandlingarna?

Passiv immunterapi (tillförsel av monoklonala antikroppar mot A β) är förenad med ökad risk för biverkningar, framför allt ödem och mikroblödningar, som tillsammans kallas "**amyloid related imaging abnormalities**" eller **ARIA**. ARIA antas uppstå i samband med den immunologiska amyloidnedbrytningen som utlöses av behandlingen. Betydelsen av ARIA för patienten är inte fullständigt klarlagd; dessa förändringar har observerats med eller utan kliniska symtom.

Källa: Janusinfo, Läkartidningen

Ett urval över behandlingsalternativ inom AD

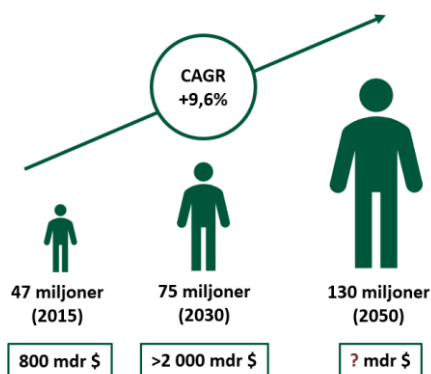


Källa: Biomedicines

En folksjukdom som kostar

Alzheimers sjukdom listades officiellt som den sjätte ledande dödsorsaken i USA under 2019. Under 2020 och 2021, när COVID-19 blev den tredje ledande orsaken till död, var Alzheimers sjukdom den sjunde ledande orsaken till död. Kostnaderna för hälso- och sjukvård, och framför allt långtidsvård, för personer med Alzheimers eller andra demenssjukdomar är betydande. Olika källor påstår att demensvården kostar ungefär dubbelt så mycket som cancervården, tre gånger så mycket som kardiologi och fyra gånger så mycket som stroke. I Sverige beräknades kostnader för demensvården uppgå till över 80 mdr under 2021 (*Svenskt Demenscentrum*) där den största andelen utgjordes av kostnader för särskilda vårdboenden och hemtjänst.

Global prevalens och samhällliga kostnader för demens



Källa: Bearbetad World Alzheimer Report (2015)

I globala sammanhang är kostnaderna för demensvården enorma. År 2019 uppskattades de årliga globala samhällliga kostnaderna för demens till USD 1 300 mdr och förväntas öka till över USD 2 000 mdr år 2030. Av den totala uppskattade summan uppgick drygt USD 200 mdr (16 %) till direkta medicinska kostnader, USD 450 mdr (34 %) till sociala kostnader (inklusive långtidsvård) och USD 650 mdr (50 %) till kostnader för informell vård. Allt detta är enorma påfrestningar på såväl vårdssystem som de drabbade familjerna. Även om de flesta personer med demens lever i låg- och medelinkomstländer, ses både de högsta totala kostnaderna och de högsta kostnaderna per person i höginkomstländer.

Snabba fakta om hälsoekonomiska aspekter av demensvården

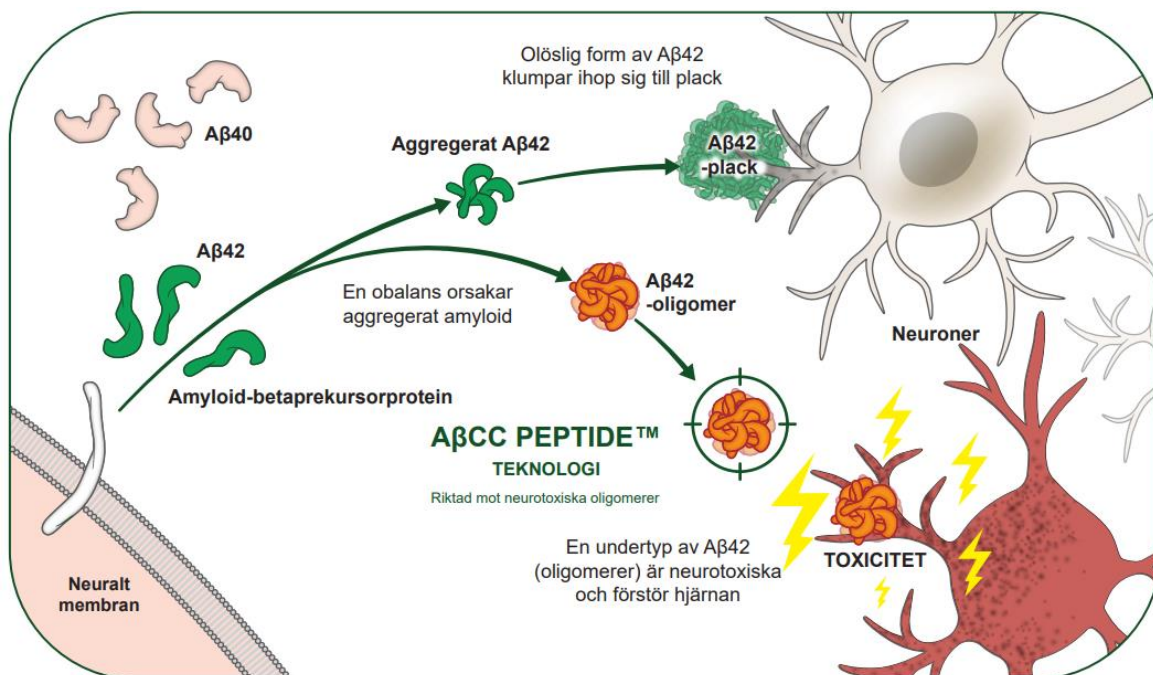
- De globala ekonomiska kostnaderna för demens uppskattades uppgå till **USD 1 300 mdr under 2019**
- Hela **61%** av personer med demens lever i låg- och medelinkomstländer, medan **74%** av kostnaderna hänvisas till höginkomstländer
- **Informell vård står för cirka 50 %** av de globala kostnaderna
- Fler än **11 miljoner amerikaner** tar hand om en familjemedlem eller vän med Alzheimers demens, ett bidrag till nationen som värderas upp till **USD 340 mdr**
- Uppskattningsvis kommer demensvården kräva mer än **1 miljon extra vårdarbetare** under perioden 2020–2030 – mer personalstyrka än inom något annat yrke i hela USA

Källa: Alzheimer's association; Alzheimers & Dementia

ALZ-101

Alzinova utvecklar ett aktivt terapeutisk oligomerspecifikt vaccin. Vad innebär allt detta? Vacciner stimulerar kroppens immunförsvar så att individen får ett skydd mot sjukdom. Som nämnt tidigare, när A β molekylen klumpar ihop sig bildas instabila ansamlingar, så kallade plack. Förutom plack bildas även så kallade oligomerer. Oligomerer skiljer sig strukturellt från placken och är, till skillnad från placken, mycket giftiga för hjärnans celler. Att vaccinera med ALZ-101 innebär att kroppen aktivt kommer att producera kroppsegna antikroppar som är specifika mot giftiga ansamlingar av A β -oligomerer i hjärnan. Behandlingsmetoden har hög specificitet och förväntas som följd också ha en lägre risk för biverkningar som blödningar och ödem.

A β -plack, oligomerer och den skadande effekten på nervceller



Källa: Bolaget

Vaccinkandidaten ALZ-101 är under klinisk utveckling och en fas Ib-studie med Alzheimerpatienter inleddes under tredje kvartalet 2021 och fullrekryterades i december 2022. Baserat på positiva interim-data beslutade bolaget i maj 2023 att initiera en förlängningsdel av den pågående kliniska studien. Topline-data från studiens A-del förväntas presenteras under fjärde kvartalet 2023.

Ett vaccin, till skillnad från andra behandlingsmetoder som till exempel antikroppar, förväntas kräva enbart några få doser om året i stället för att behöva administreras så ofta som varannan vecka. Dessutom kan det ges till patienter på ett mycket tids- och kostnadseffektivt sätt genom en enkel injektion inom primärvården eller i hemmet av en sjuksköterska. Om man ser till samhällskostnaderna ökar dessa avsevärt för att kunna behandla patienter med antikroppsterapi, vilket leder till att färre patienter kan få vård. Alzinovas vaccin har potential att minska vård- och samhällskostnaderna jämfört med antikroppsterapier, vilket i sin tur skapar möjligheter för fler att få vård.

Vad spelar oligomererna för roll?

Det är de mindre ansamlingarna av A β -proteiner som kallas för oligomerer. Som nämnt ovan skiljer sig oligomerer strukturellt från placken och är, till skillnad från placken, mycket giftiga för hjärnans celler.

Monomerer, oligomerer och plack



A β -monomerer

Viktiga för hjärnhälsan, skyddar mot trauma och infektion



Lösliga A β -oligomerer (ansamling av monomerer)

Direkt toxiska, skadar nervceller och orsakar kognitiv försämring



Icke-lösliga A β -plack

Sjuklig ansamling av de skadliga proteinklumparna

Källa: *J Mol Science, Alzheon*

Det har varit känt under många år att A β -oligomerer är särskilt skadliga för nervsystemet i jämförelse med monomerer och [fibrillära former av peptiden](#). Deras närvaro i en sjuk hjärna har en starkare koppling till sjukdomens allvarlighetsgrad än själva plackbelastningen. Dessa oligomerer utgör därför en mycket attraktiv målgrupp för framtida immunterapier.

Även om oligomerer skiljer sig strukturellt från monomerer och fibriller, finns det fortfarande många gemensamma strukturella egenskaper hos alla former av peptiden. Därför tenderar immunterapier att inrikta sig på alla typer av peptiden. Det är tekniskt utmanande att utveckla antikroppar och vacciner som enbart kan rikta in sig på oligomerer. Detta beror på att oligomerer är svåra att isolera eftersom A β är i en konstant jämvikt med olika lösliga och olösliga aggregerade tillstånd.

Alzinovas föreslagna lösning till problemet grundar sig i bolagets [A \$\beta\$ CC peptid-teknologin](#) - som består av stabiliserade oligomerer, vilket möjliggör framtagandet av terapier som inte reagerar med plack utan bara de giftiga oligomererna.

Jämförelse av Alzinovas unika behandling mot andra typer av behandlingar inom AD

ALZ-101

- + **Målinriktad** behandling som specifikt angriper och oskadliggör giftiga peptider (oligomerer)
- + **Aktiv terapi** – ett vaccin som stimulerar kroppen att själv producera antikroppar riktade mot oligomererna
- + **Snabbt, effektivt och okomplicerat administrerings sätt** utan dyra sjukhusvistelser
- + **Potentiellt mindre biverkningar** r.t. den höga specificiteten
- + Behandlingen kan påbörjas i ett **tidigare skede** av sjukdomsförloppet

Andra behandlingar

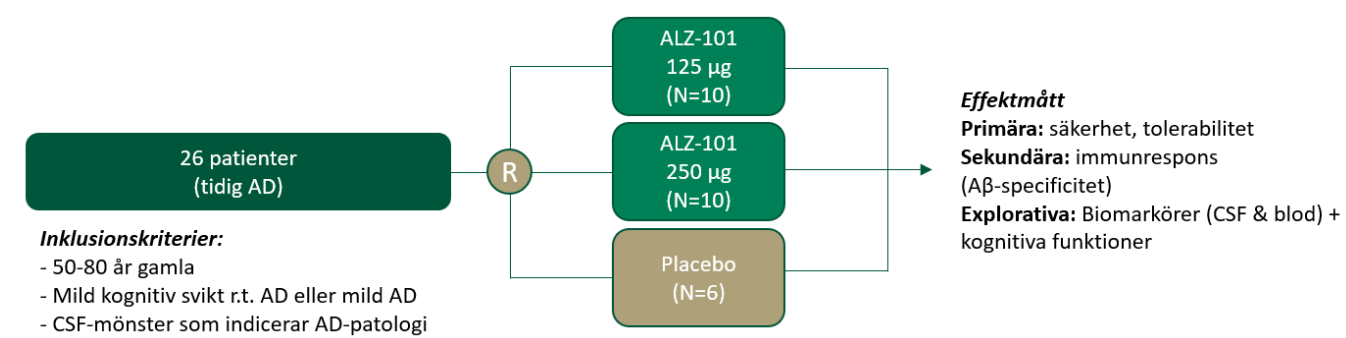
- Riktat in sig på **större ansamlingar** av plack
- **Ospecificiteten** i behandlingen gör att de angriper även oskadliga proteiner
- De flesta behandlingar innebär **frekventa sjukhusbesök**
- **Allvarliga biverkningar** som blödningar och hjärnödem
- **Låg effektivitet** hos de godkända preparaten

Källa: *Bolaget*

Den kliniska fas Ib-studien med ALZ-101

Årets kommande höjdpunkt och bolagets hittills viktigaste milstolpe är rapporteringen av top-line resultat från del A av den kliniska dubbelblindade, randomiserade, placebo-kontrollerade fas Ib-studien. Studiens del A omfattade 20 veckor, med fyra doser ALZ-101 i två styrkor (125 och 250 µg) eller placebo under vecka 0, 4, 8 och 16 med uppföljning under 48 veckor.

Den kliniska fas Ib-studiens design



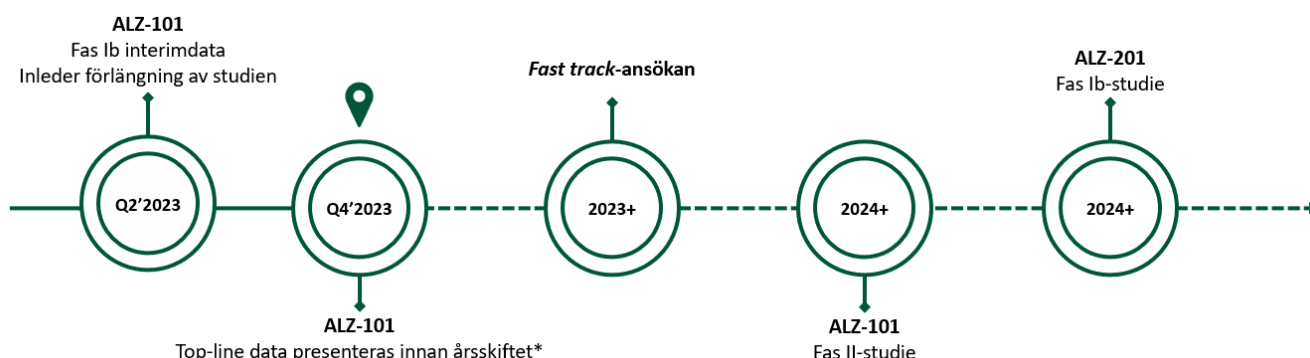
Källa: Bolaget

I maj 2023 meddelade bolaget att en andra interimanalys har genomförts och visade på positiva data med fortsatt god säkerhet och tolerabilitet samt ett tydligt immunologiskt svar, det vill säga att specifika antikroppar har bildats efter dosering med ALZ-101. Baserat på denna positiva andra interimanalys har Alzinova beslutat att genomföra en förlängningsdel, del B, av studien. I förlängningsdelen kommer alla patienter erbjudas behandling med den högsta dosen av ALZ-101. Den första patienten doserades i maj och den sista patienten i förlängningsdelen beräknas få sin sista dos i början av 2024. Resultaten från förlängningsdelen kommer att ge bolaget värdefull information om långtidseffekter av ALZ-101 och stärka Alzinovas position ytterligare i interaktioner med både potentiella partners och regulatoriska myndigheter.

Dessutom höll bolaget ett pre-IND möte med FDA och har erhållit positiv återkoppling på det planerade kliniska utvecklingsprogrammet med ALZ-101. Även EMA har lämnat ett positivt besked angående vidare planering av ALZ-101-programmet. Dessa förberedelser la grunden för den planerade fas II-studien och innebär att bolaget kunde starta förberedelser med att inkludera europeiska studiecentra för den kommande studien.

Bolaget har inlett aktiviteter med att söka efter en potentiell licenspartner. Framöver planerar bolaget att fortsätta söka efter en licenspartner och förbereda inför en fas II-studie, samtidigt som de avancerar inom bolagets andra utvecklingsprojekt med ALZ-201.

Tidslinje presenterad av Bolaget



*En fullständig analys och rapport förväntas presenteras under början av 2024.

Källa: Bolaget

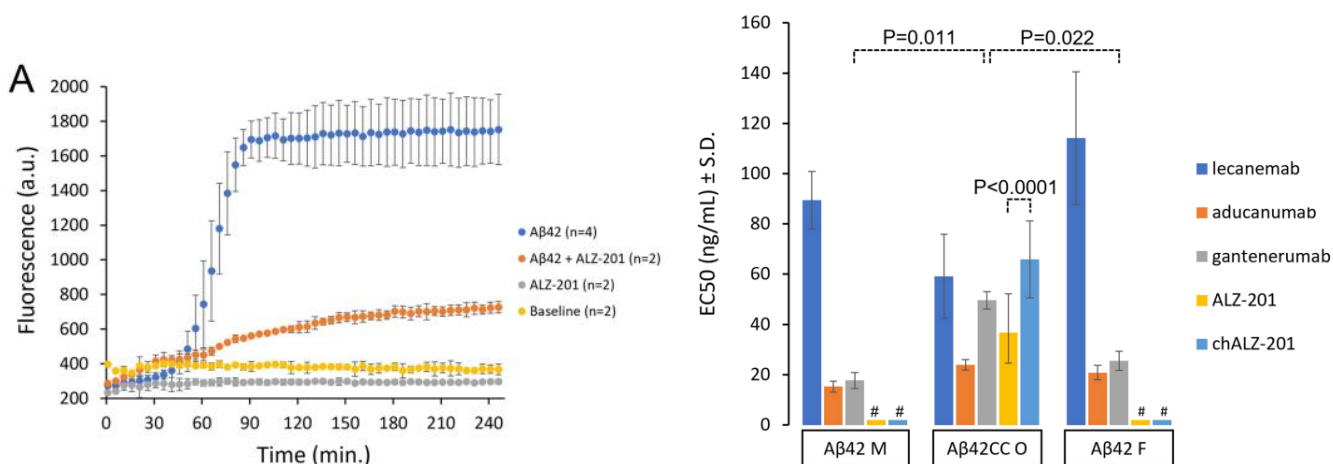
Bolagets andra läkemedelskandidat - ALZ-201

Baserat på samma teknologi utvecklar Alzinova även antikroppen ALZ-201, som idag befinner sig i preklinisk utvecklingsfas. ALZ-201 är en monoklonal antikropp framtagen från möss immuniserade med ALZ-101 utvecklad för att specifikt kunna angripa och neutralisera de giftiga formerna av peptiden amyloid-beta - oligomerer. Antikroppen ALZ-201 binder inte till andra, ofarliga, former av amyloid-beta så som fibriller och plack, vilket visats i prekliniska studier på mänskligt material. Bolaget utvecklar i dagsläget en humaniserad version av ALZ-201 som ett steg i förberedelser inför den kliniska fas Ib-studien på patienter med Alzheimers sjukdom. Dessa studier planeras starta tidigast 2024.

De prekliniska resultaten indikerar att det är en liten mängd A β 42-oligomerer som står för den huvudsakliga giftiga effekten i Alzheimers sjukdom, och att specificitet för denna form sannolikt är nödvändigt för att erhålla en god terapeutisk effekt av en antikroppsbehandling. De prekliniska resultaten ger stöd för att ALZ-201 har potential att stoppa eller bromsa den progressiva försämringen av kognition som ses hos patienter med Alzheimers sjukdom. En passiv immunterapi med ALZ-201 kan utvecklas vidare till ett effektivt komplement och ett sjukdomsmodifierande alternativ till det terapeutiska vaccinet ALZ-101.

Läkemedelskandidaten uppmärksammades i [Alzheimer's research & therapy](#) under 2022. ALZ-201 visade sig i post-mortem AD hjärnextrakt orsaka en positiv fysiologisk och skyddande inverkan hos musneuroner. Dess specificitet indikerade att en viss typ av löslig A β 42-oligomer kan stå för mycket av neurotoxiciteten i AD. Detta kritiska attribut identifierade potentialen hos ALZ-201 som en ny läkemedelskandidat för att uppnå en klinisk terapeutisk effekt vid AD, skrevs det i artikeln.

Urval från artikeln: bindningsanalys av ALZ-201 (vä) & jämförelsen av andra behandlingar med ALZ-201 (hö)



***Vänster bild:** Bindningsanalys av ALZ-201; **Höger bild:** analys av hur väl de olika läkemedelskandidaterna binder till A β -monomerer (M), oligomerer (O) och fibriller (F). # Indikerar att ingen bindning kunde detekteras i dessa prov. Observera att en lägre signal indikerar här en starkare bindning.

Källa: *Alzheimer's research & Therapy*

Under 2022 presenterade Alzinova vid CTAD – en årlig Alzheimerkonferens. Konferensen är inriktad mot klinisk utveckling av nya läkemedelskandidater för behandling av AD. Alzinovas CSO Anders Sandberg sammanfattade utvecklingsprojektet i en posterpresentation. Postern sammanfattade framtagandet av den monoklonala antikroppen ALZ-201 och dess unika bindningsprofil i relation till andra läkemedelskandidater under utveckling. Data visade att ALZ-201 skiljer sig markant från lecanemab, aducanumab, och gantenerumab, genom att den till skillnad från dessa binder specifikt till just oligomerer. Med denna riktade bindningsprofil tros ALZ-201 ha en stark neutraliserande effekt på den giftiga formen av amyloid-beta som extraherats ur avlidna Alzheimerpatienters hjärnor.

Eftersom projektet befinner sig i prelinik räknar inte vi med det i våra intäktsprognoser.

Immunterapi som riktar sig mot A β har visat sig vara ett möjligt sätt att fördröja AD-progression på. Det finns två behandlingsprinciper för denna sorts terapi: att inducera immunsystemet att producera sina egna antikroppar (aktiv immunisering) eller injicera främmande antikroppar direkt (passiv immunisering).





I början av 2023 pågick 187 fas I, II eller III-studier som utvärderade 141 unika behandlingar för AD. Totalt 36 läkemedelskandidater befinner sig i 55 fas III-studier, samtidigt som 99 fas II och 33 fas I-studier registrerades. De vanligaste terapierna som studeras är sjukdomsmodifierande terapier – 78% av alla pågående studier. Bland dessa fokuserade 22 studier på A β och 13 studier på tau. Bland vacciner ser vi ett mindre konkurrensutsatt landskap jämfört med det generella A β -området. Av de 20 studier som genomförts under de senaste 20 åren har fyra studier avslutats och flera har pausats. Fullständiga data på flera av dessa är svåra att lokalisera, samtidigt som ett antal projekt har hamnat i forskningsdvalan. I nuläget ser vi tre bolag som direkta konkurrenter till Alzinovas ALZ-101.

Ett urval av kliniska studier med vacciner inom AD

Drugs	Immunogen/ peptide region	Sponsor	Study Population	Administration	NCT Number	Phases	Status	Start Date	Completion Date
AADvac1	Tau fragment sequence (294-305) KDNIKHVPGGGS	Axon Neuroscience SE	Mild to moderate AD	Subcutaneous	NCT01850238	Phase I	Completed	May 2013	Mar 2015
		Axon Neuroscience SE	Mild AD	Subcutaneous	NCT02579252	Phase II	Completed	Mar 2016	Jun 2019
ACI-35.030	Phosphorylated-Tau	AC Immune SA	Early AD, tauopathy	NA	NCT04445831	Phase I / Phase II	Active, not recruiting	Jul 2019	Oct 2023
ABvac40	Multiple repeats of short C terminal A β (x-40)	Araclon Biotech S.L.	Mild cognitive impairment, very mild AD	Subcutaneous	NCT03461276	Phase II	Active, not recruiting	Feb 2018	Dec 2022
ACC-001	A β (1-7) peptide	Pfizer	Mild to moderate AD	Intramuscular	NCT00959192	Phase II	Completed	Aug 2009	Jan 2013
		Pfizer	Mild to moderate AD	Intramuscular	NCT01238991	Phase II	Terminated	Dec 2010	Dec 2013
		Pfizer	Mild to moderate AD	Intramuscular	NCT00752232	Phase II	Completed	Dec 2008	Jul 2012
		Pfizer	Mild to moderate AD	Intramuscular	NCT00960531	Phase II	Terminated	Jul 2009	Dec 2013
		JANSSEN	Mild to moderate AD	Intramuscular	NCT01284387	Phase II	Completed	Jan 2011	Feb 2014
AFFITOPE AD01	Synthetic N terminal A β mimotope	Affiris AG	Mild to moderate AD	Subcutaneous	NCT00495417	Phase I	Completed	Jul 2007	Aug 2009
AFFITOPE AD02	Synthetic N terminal A β mimotope	Affiris AG	Mild to moderate AD	Subcutaneous	NCT00633841	Phase I	Completed	Feb 2008	Sep 2009
ALZ-101	Soluble oligomeric A β	Alzinova AB	Early AD	Intramuscular	NCT05328115	Phase I	Recruiting	Sep 2021	Jul 2023
CAD106	A β (1-6) peptide	Novartis	AD	Subcutaneous	NCT01023685	Phase II	Completed	Dec 2009	Feb 2012
		Novartis	AD	Subcutaneous	NCT00956410	Phase II	Completed	Sep 2009	Jun 2011
		Novartis	Mild AD	Intramuscular	NCT01097096	Phase II	Completed	Mar 2010	Dec 2012
Lu AF20513	Engineered mixed-peptides with A β (1-12) repeats and tetanus toxin sequences	H. Lundbeck A/S	Mild AD	NA	NCT03819699	Phase I	Terminated	Dec 2018	Jun 2019
JB 311	A β (1-14) peptide	United Biomedical	Mild to moderate AD	Intramuscular	NCT00965588	Phase I	Completed	Feb 2009	Apr 2011
		United Neuroscience Ltd.	Mild AD	Intramuscular	NCT02551809	Phase II	Completed	Oct 2015	Aug 2018
		United Neuroscience Ltd.	Mild AD	Intramuscular	NCT03531710	Phase II	Terminated	Aug 2018	Oct 2019
V950	A β 40	Merck Sharp & Dohme LLC	AD	Intramuscular	NCT00464334	Phase I	Completed	Mar 2007	Jan 2012

Källa: Neuroscience and biobehavioral reviews (2023)

Ett urval av konkurrenter inom vaccinfältet

Bolag	Projekt	Specificitet	Fas (2023)
 AC Immune	ACI-24	F, O, M	Fas I/IIb
 Araclon Biotech GRIFOLS	ABvac40	F,M	Fas IIa
 vaxxinity	UB311	F,O,M	Fas IIa
 alzinova	ALZ-101	O	Fas Ib

*F = fibriller, O = oligomerer, M = monomerer

Källa: EPB

AC Immune – vaccinkandidater inom både A β och tau

AC Immune är ett biofarmabolag baserat i Schweiz med ett dotterbolag i USA. Bolaget utvecklar två typer av vacciner mot AD – ACI-24 (anti-A β) och ACI-35 (anti-tau). Det A β -inriktade programmet anser vi är en klar konkurrent till ALZ-101. En avslutad fas I/IIb-studie (EudraCT 2008-006257-40) visade dock att ACI-24-vaccinet inte var immunogent, varvid bolaget förändrade formuleringen och administrationsvägen i efterföljaren ACI-24.060. Baserat på prekliniska resultat förväntas immunisering med ACI-24.060 ge **ett brett immunsvär mot A β** . Läkemedelskandidaten ACI-24 genomgår för tillfället fas Ib/II-studier.

Araclon Biotech – vaccinkandidat inom A β

Araclon Biotech - ett spanskt bioteknikbolag helägt av Grifols, fokuserar helt på forskning inom AD. Den kliniska fas II-studien AB1601 (NCT03461276) visade att vaccinkandidaten ABvac40 var säker, välolererad och immunogen. Hög koncentration av antikroppar påvisades i plasma under hela studien och ABvac40 visade en tillfredsställande säkerhetsprofil relaterad till ARIA-E, ARIA-H och aseptisk meningo-encefalo-myelit under en uppföljningsperiod på 36–42 månader. ABvac40 är inte selektiv för oligomerer, utan binder endast den kortare A β 40-peptiden vilken de flesta tror endast har en mycket liten effekt på sjukdomsförloppet jämfört med det mer toxiska A β 42. Slutliga studieresultat, inklusive explorativa effektmått, kommer att publiceras under Q4'2023.

United Biomedical – Vaxxinitys UB311

United Biomedical är ett multinationellt biofarmabolag med rötter i USA. Vaxxinity är det dotterbolag som utvecklar UB311 – en vaccinkandidat som inriktar sig på A β . Kliniska fas I och fas IIa-studier har visat att UB-311 tolereras väl hos patienter i tidig AD under upprepade dosering under 3 år, med en säkerhetsprofil jämförbar med placebo, utan några enstaka fall av amyloidrelaterade biverkningar. Dessutom påvisades ett immunologiskt svar. Även den kandidaten anses inte vara oligomer-specifik, utan binder till fibriller, oligomerer och monomerer. FDA har beviljat UB-311 Fast Track Designation.

De stora drakarna inom AD-behandlingar och AD-forskningen

Passiv immunisering, att tillsätta icke-kroppsegna antikroppar, är den typ av behandling som har fått stå i rampluset under de senaste två åren. I juni 2021 godkände FDA det första nya läkemedlet mot Alzheimers sedan 1990-talet, aducanumab utvecklat av Neurlmmune och in-licensierat av Biogen. Tidigare i år har FDA godkänt en till antikroppsbehandling, den svenskutvecklade monoklonala antikroppen lecanemab – ett resultat av ett strategiskt forskningssamarbete mellan BioArctic och Eisai. Eisai ansvarade för utvecklingen och regulatoriska interaktioner avseende lecanemab globalt, och samarbetar med Biogen avseende marknadsföring och kommersialisering av produkten, där Eisai är den slutgiltiga beslutsfattaren. Ännu en framgång i fältet presenterades i år av Eli Lilly. Bolaget meddelade att de hade nått positiva resultat i en fas III-studie med läkemedelskandidaten donanemab. Resultatet visar att läkemedlet bromsar nedgången i kognition i ett tidigt stadiet av Alzheimers sjukdom. Inom en snar framtid kanske vi kan se det tredje godkännandet av en behandling mot Alzheimers sjukdom. I Europa är situationen däremot en annan än i USA då ännu ingen sjukdomsmodifierande behandling mot Alzheimers sjukdom har fått godkännande av läkemedelsmyndigheten EMA. En registreringsprocess för lecanemab pågår dock i Europa.

Gemensamt för aducanumab, lecanemab och donanemab är att de reducerar mängden plack med viss bromsning av sjukdomsförloppet som följd. Förhoppningar fanns tidigare även kring läkemedelsbolaget Roches läkemedelskandidat gantenerumab. Efter utläsning av studier i fas tre som inte nådde upp till önskat resultat lades dock projektet ned i december 2022.

Jämförelse av de tre mest omtalade läkemedelskandidaterna



Läkemedel & administrering	Aducanumab Intravenös infusion	Donanemab Intravenös infusion	Lecanemab Intravenös infusion
Indikation	Tidig AD	Tidig AD	Tidig AD
Effekt på kognition (CDR-SB skala)		29%	26%
Blod-hjärnbarriär genomträngning	Låg (1,5%)	Låg (0,1%)	Låg (0,3%)
Hjärnödem	35%	24%	13%

Källa: EPB

Lecanemab – Biogen & Eisai

FDA hade tidigare godkänt lecanemab via dess *Accelerated Approval*-process baserat på positiva resultat från en fas IIb-studie. Traditionellt godkännande baserades på resultaten av CLARITY-AD, en fas III-studie som registrerade 1 795 deltagare som fick antingen lecanemab (10 mg/kg) eller placebo varannan vecka via intravenös infusion. Denna studie uppfyllde alla primära och sekundära effektmått och visade 26% minskning av kliniskt påvisad kognitiv nedgång på CDR-SB skala (*Clinical Dementia Rating*) efter 18 månaders behandling. Även livskvalitetsanalyser genomfördes, med skalorna EQ-5D-5L och QOL-AD, som visade en genomsnittlig förbättring på 50% under de 18 månaderna.

De vanligaste biverkningarna som uppkom inkluderade [ARIA](#). Med hänsyn till dessa säkerhetsproblem har FDA inkluderat en *black box warning* för ARIA i förskrivningsinformationen för lecanemab. Denna varning förklarar att lecanemab kan orsaka ARIA och anger att genetisk testning för ApoE-e4 bör utföras innan behandlingen påbörjas. Patientövervakning bör omfatta regelbundna MR-undersökningar av hjärnan, med tre skanningar under de första 14 veckorna av behandlingen. Försiktighet bör utövas när man överväger användning av lecanemab i patienter som behandlas med antikoagulantia. Patienter i Europa kan ännu inte få tillgång till denna nya behandling. Behandlingen med lecanemab genomgår för närvarande en fullständig utvärdering av EMA, efter inlämnande av en ansökan om godkännande för försäljning i januari 2023.

Black box warning – vad är det?

En black box-varning visas på etiketten för receptbelagd medicin för att varna patienter och vårdgivare om viktiga säkerhetshänsyn, såsom allvarliga biverkningar eller livshotande risker. En black box-varning, även känd som en "svart etikettvarning" eller "boxad varning", är namngiven för den svarta gränsen som omger texten på varningen som visas på förpackningen, etiketten och annan litteratur som beskriver medicinen.

Aducanumab – Biogen & Eisai

Aducanumab har genomgått två kliniska fas III-prövningar, med en påvisad förbättring hos patienter i en av dessa prövningar. Trots kontroverser, i mitten av 2021, godkändes aducanumab i USA av FDA för användning hos patienter med mild AD. Tolerabiliteten och säkerheten för denna behandling utvärderas för närvarande och aducanumab används inte i så stor utsträckning. I Europa och Japan, är godkännande fortfarande under utvärdering. FDA:s godkännande är villkorat på så vis att Biogen måste utföra fler studier. Den första lanserades i slutet av juli, vid Alzheimer Association International Congress. Inom ICARE-AD-studien kommer 6 000 amerikaner följas i tio år och det är en studie utan kontrollgrupp som får placebo.

Donanemab – Eli Lilly

Eli Lilly presenterade tidigare i år data från TRAILBLAZER-ALZ 2 fas III-studie som inkluderade 1 736 patienter. Topline-data visade att de primära effektmåtten var uppnådda – behandling med donanemab bromsade den kliniska progressionen av sjukdomen signifikant. Utvärdering gjordes med hjälp av global kognitiv och funktionell skala (iARDS) som visade en minskning med 19–22 % för alla deltagare som fick donanemab jämfört med placebogruppen. På skalan CDR-SB var minskningen 29%.

När det gäller läkemedlets säkerhet fann studien att amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA) var de vanligaste biverkningarna av behandlingen. ARIA förekommer över hela klassen av amyloidplack-rensande antikroppsterapier och dessa fynd var därför förenliga med andra undersökningsterapier i samma klass. Förekomsten av ARIA och infusionsrelaterade reaktioner överensstämde också med den tidigare TRAILBLAZER ALZ-studien. Medan många fall av ARIA är tillfälliga eller asymtomatiska, kan ARIA vara allvarlig och till och med dödlig i vissa fall. I donanemab-behandlingsgruppen, förekom hjärnsvullnad (ARIA-E) hos 24 % av TRAILBLAZER-ALZ 2-deltagare. Mikroblödningar i hjärnan förekom hos 31 % av deltagarna som fick donanemab, jämfört med drygt 14% av deltagarna på placebo. Endast dryga 2% av deltagarna upplevde den allvarligaste typen av ARIA i denna studie. Eli Lilly förväntar sig ett beslut av FDA i slutet av 2023.

Flera andra prövningar genomförs med donanemab. En studie som heter TRAILBLAZER-ALZ 3 undersöker om donanemab-behandling kan fördröja eller förhindra utvecklingen av Alzheimers sjukdom. En annan studie som heter TRAILBLAZER-ALZ4 har jämfört behandling med donanemab med behandlingen av ett annat anti-amyloidläkemedel – aducanumab.

Remternetug – Eli Lilly

Remternetug är en annan typ av amyloidinriktade immunterapiläkemedel och tillverkas också av Eli Lilly som tillverkar donanemab. Tillika donanemab ämnar man behandla patienter i tidigt stadium av Alzheimers sjukdom. Remternetug har beskrivits av flera källor som en andra generationens immunterapi eftersom den riktar sig mot samma typ av amyloid som donanemab, men hoppas kunna prestera bättre. Det ges också till patienter på ett annat sätt – genom en injektion i underhuds fett. Andra immunterapier som utvecklas för Alzheimers sjukdom ges genom ett intravenöst dropp. Detta kräver att patienter måste besöka en klinik för att få sin medicin och dessa besök kan ta upp till en timme.

I augusti 2022 påbörjades en större fas III-studie av remternetug (kallad TRAILRUNNER-ALZ 1). Detta för att testa effektiviteten och säkerheten av remternetug i en större grupp människor med mild Alzheimers sjukdom. Studien förväntas avslutas under 2025.

Utmaningar inom AD

AD är ett forskningsområde som genom historien kantats av misslyckanden. En revansch i form av två godkännanden i USA (Aduhelm® och Leqembi®) och ytterligare ett på horisonten (donanemab) samt flera pågående studier inger dock hopp och optimism inför framtiden. Framgångar med läkemedelsutveckling inom AD kommer att ge en mycket hög avkastning på investeringen – ett kvitto på detta fick vi under hösten 2022 då flera AD-relaterade bolagsaktier rusade i samband med positiva data från Eisai rörande lecanemab.

På grund av den **höga risken och tidigare brist på kommersiell framgång** associerad med CNS-läkemedelsutveckling har många läkemedelsföretag drastiskt minskat sina investeringar inom CNS-sjukdomar under de senaste 20 åren. Alzheimerfältet har blivit ett underfinansierat forskningsområde, men har fått vind i seglen under de senaste åren i och med framför allt godkännandet av Leqembi® (lecanemab).

Dessutom **kostar de kliniska studierna inom AD mer per patient** än prövningar inom något annat terapeutiskt område, där 50–70% av kostnaden bara ägnas åt patientscreening. Det är svårt att rekrytera till AD-studier och deltagarnas bortfall är hög eftersom studierna ofta är längre än inom andra terapeutiska områden och studiedeltagarna oftast är äldre samt har hög samsjuklighet.

Samsjuklighet – eller komorbiditet

Det förhållande att det föreligger samtidiga eller ytterligare sjukdomstillstånd med avseende på en första diagnos eller det specifika tillstånd som är föremål för undersökning. Komorbiditet kan påverka inte bara patientens funktionsförmåga, utan även överlevnadsförmåga.

Biverkningar i de godkända behandlingarna är otrivsamma och i många fall allvarliga. Inom de traditionella symtomlindrande behandlingarna kan läkemedlen ge biverkningar som diarré, kräkningar och magsmärtor. För de nya antikroppsbehandlingarna ser vi ARIA som den mest allvarliga typen av biverkningar – ovannämnd Leqembi® säljs i USA med en så kallad svart boxvarning p.g.a. just ARIA.

Alzheimers sjukdom **diagnostiseras ofta i dess senare stadier** när betydande hjärnskador redan har inträffat. Det finns även en del **frågor kring amyloid-kaskadhypotesen**. Vissa källor påstår att mängden amyloida plack i hjärnan har svag till ingen korrelation till graden av demens och lokaliseringen av placken har ingen korrelation till fenotypen av sjukdomen. Det finns till och med många människor med stora mängder plack i hjärnan utan större kognitiv påverkan. Forskare fortsätter att debattera i vilken utsträckning amyloidplack driver sjukdomsutvecklingen.

Därtill kommer **problematiken med djurmodeller**. Djurmodeller för Alzheimers återskapar inte fullständigt den mänskliga sjukdomen, vilket gör det utmanande att översätta resultat från preklinisk forskning till effektiva mänskliga behandlingar.

Den åldrande globala befolkningen ökar förekomsten av Alzheimers sjukdom. Denna demografiska utmaning understryker brådskan att utveckla effektiva behandlingar och förebyggande strategier, trots de ovannämnda utmaningarna. Vi anser att Alzinova är välpositionerat för att ta an dessa utmaningar.

Marknaden för AD

Marknaden för AD förväntas växa med en genomsnittlig årlig tillväxttakt (CAGR) på 20% under perioden 2020–2030 och nå drygt USD 14 mdr på de åtta stora marknaderna (8MM) (USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien, Japan och Kina), enligt senaste rapporten av GlobalData (2023). Andra källor indikerar en marknadsstorlek på upp till USD 11 mdr. Viktiga drivande faktorer för denna tillväxt inkluderar en åldrande global befolkning som leder till en ökning av förekomsten av AD och framför allt inträdet av sjukdomsmodifierande terapier (DMT) in på marknaden.

Marknadsstorlek sett till värde (mUSD)

Produkt	Bolag	2022	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e
Leqembi	Eisai		87	528	1 353	2 443	3 368	4 246
Donanemab	Eli Lilly			544	1 007	1 467	1 746	2 057
ANAVEX 2-73	Anavex Life Sciences					1 127	1 360	1 202
ACI-24	Undisclosed Partner Sales							768
LY3372993	Eli Lilly				281	406	488	572
PRX012	Prothena						92	270
SAGE-718	SAGE Therapeutics					24	124	249
KarXT	Karuna Therapeutics				13	62	134	220
ACI-24	AC Immune			39	70	95	138	166
AL002	Alector				10	43	67	137
Other		747	654	614	598	652	813	971
Total		747	741	1 726	3 332	6 319	8 330	10 860

Källa: Evaluate Pharma

Affärer inom AD

Enligt WHO's World Alzheimer Report är ett av målen att dubbla produktionen av global forskning 2017-2025 inom Alzheimers sjukdom. Området är fortsatt gravt underfinansierat, men det tycks komma en ljusning. Licensaffärerna inom AD återhämtade sig under 2020 och 2021 enligt IQVIA, men partnerskapslandskapet har ånyo mött utmaningar under 2022–2023 i och med det svåra finansieringsklimatet. Det pågår däremot mycket aktivitet inom fältet – den kliniska utvecklingen nämndes i ovanstående avsnitt. Det är inte enbart läkemedelsutveckling som står i fokus. Under 2020 samarbetade Pfizer med IBM för att utveckla en artificiell intelligensmodell för att förutsäga Alzheimers sjukdom i friska människor före symtomutveckling och 2021 tillkännagav Genentech ett samarbete med Winterlight Labs på talbaserade digitala biomarkörer.

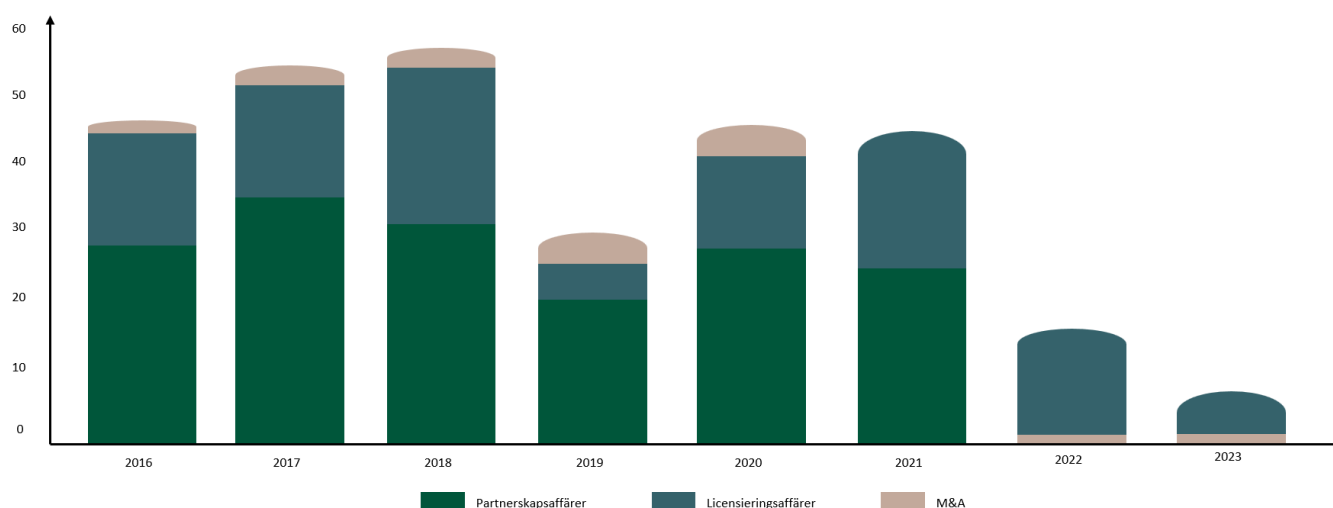
Urval av licensieringsaffärer 2018–2021 inom Alzheimers sjukdom

Datum	Totalt värde	Bolag	Mekanism/område
25-08-2021	3 mdr USD	Roche & Shape Therapeutics	RNA-plattform för genterapi
27-02-2020	2,7 mdr USD	Biogen & Sangamo Therapeutics	-
20-03-2018	2,3 mdr USD	Prothena & Celgene	Anti-tau antikropp
02-07-2021	2,2 mdr USD	GSK & Alector	Monoklonala antikroppar
29-07-2020	2,1 mdr USD	UCB & Roche	Monoklonala antikroppar
12-12-2018	1,8 mdr USD	Eli Lilly & AC Immune	Tau aggregeringshämmare
01-11-2018	1,2 mdr USD	Sanofi & Denali Therapeutics	RIPK1 hämmare
05-01-2018	1,1 mdr USD	Takeda & Denali Therapeutics	ATV-plattform

Källa: IQVIA

De flesta affärer inom Alzheimers läkemedelsutveckling under perioden 2016–2021 var av antingen partnerskap- eller licensieringstyp. Under 2022–2023 uppgick antalet affärer till 22 och medelavtalsvärdet till USD 470 miljoner. I våra modeller räknar vi med att Alzinova kan ingå ett licensavtal när fas II-studien är genomförd, men det finns såklart möjligheter för bolaget att ingå avtal tidigare än så – både innan och även under en pågående fas II-studie. Initiativ för att hitta en partner pågår redan nu. I våra modeller räknar vi med ett avtalsvärde om drygt USD 500 m.

Affärer inom AD 2016 - 2023



Källa: IQVIA; Evaluate Pharma

Adresserbar population och försäljningsprognoser för ALZ-101

Vi uppskattar antalet patienter med Alzheimers sjukdom uppgå till 6,7 miljoner i USA och 10,7 miljoner i Europa (icke-EU stater inkluderade) och att antalet ökar med 4% respektive 2% per år. Vidare antar vi att ca 45% av dessa patienter erhåller en diagnos och blir erbjudna behandling. Dessa utgör den adresserbara populationen för ALZ-101 i våra modeller. Vi är medvetna om att det finns ett stort mörkertal när det gäller diagnostisering av Alzheimers sjukdom, samtidigt som sjukdomen kan delas in i flera olika faser. I den ovannämnda fas Ib-studien riktades behandlingen mot tidig AD. Vi väljer att titta på hela populationen av AD patienter som erhåller diagnos baserat på för oss tillgängliga data. Vi räknar med en toppförsäljning i USA och Europa som överstiger USD 4 mdr år 2035.

Intäktsprognos (ej riskjusterad)

		2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
USA														
Prevalens, AD (miljoner)	4%	6,7	6,9	7,2	7,4	7,7	8,0	8,2	8,5	8,8	9,1	9,5	9,8	10,2
Behandlingsgrad	45%	3,0	3,1	3,2	3,3	3,5	3,6	3,7	3,8	4,0	4,1	4,3	4,4	4,6
									START					PEAK
Lanseringskurva									0,05	0,20	0,40	0,70	0,85	1,00
Marknadspenetration	5%								0%	1%	2%	4%	4%	5%
Antal behandlade patienter (miljoner)									0,01	0,04	0,08	0,15	0,19	0,23
Nettopris	10 000 USD								10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
Prisökning	2%								0%	0%	0%	0%	0%	0%
Försäljning (\$m)									96	397	823	1 492	1 876	2 286
Europa														
Prevalens, AD (miljoner)	2%	10,7	10,9	11,4	11,6	11,8		12,3	12,5	12,7	13,0	13,2	13,5	13,7
Behandlingsgrad	45%	4,8	4,9	5,1	5,2	5,3		5,5	5,6	5,7	5,8	6,0	6,1	6,2
									START					PEAK
Lanseringskurva									0,05	0,20	0,40	0,70	0,85	1,00
Marknadspenetration	5%								0%	1%	2%	4%	4%	5%
Antal behandlade patienter									0,01	0,06	0,12	0,21	0,26	0,31
Nettopris	7 500 USD								7 500	7 500	7 500	7 500	7 500	7 500
Prisökning	2%								0%	0%	0%	0%	0%	0%
Försäljning (\$m)									105	430	876	1 563	1 934	2 318
Total försäljning (\$m)									0	201	827	1 700	3 055	4 604

Källa: EPB

Vi antar vidare att inom den valda adresserbara populationen kommer marknadspenetrationen för ALZ-101 att uppgå till 5% både inom USA och Europa. Vi tror att produkten tidigast kan godkännas 2030 och vid det laget kommer det finnas fler godkända behandlingar och att ta en större marknadsandel kan bli en utmaning. Effekten av behandlingen kommer vara avgörande för marknadspenetrationen samtidigt som administreringssättet också kommer spela en central roll. Vaccinet administreras på ett mycket mer kostnadseffektivt sätt och kräver mindre resurser från vården, jämfört med exempelvis antikroppar som måste i nuläget administreras i form av en intravenös infusion. En högre marknadspenetration kan därmed bli aktuell. När det gäller prissättning för produkten utgår vi från den senast godkända behandlingen för AD – lecanemab. Enligt olika källor kan ett lecanemab-recept per patient kosta USD 19 500 per år inklusive USD 11 000 i egna utgifter. Våra prognoser är därmed högst beroende av den valda penetrationsgraden och prissättningen när produkten väl kommer ut på marknaden. Nedan redovisas en scenarionanalys med penetrationsgradens och prissättningens påverkan på toppförsäljningsnivåer för ALZ-101.

Känslighetsanalys: påverkan av pris och marknadspenetration på toppförsäljning för ALZ-101 i USA och Europa (mUSD)

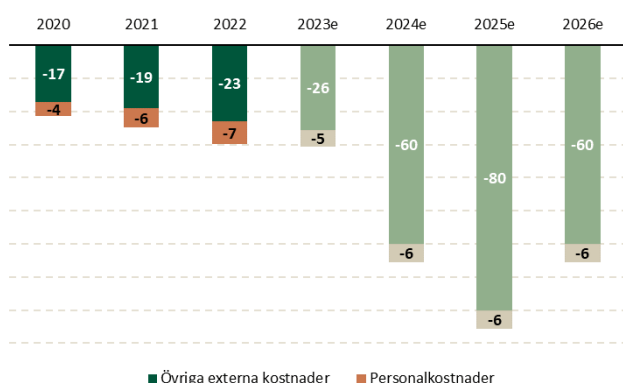
	USA					Europa					
	2%	4%	5%	10%	15%	2%	4%	5%	10%	15%	
5 000 USD	457	914	1 143	2 286	3 429	1 000 USD	124	247	309	618	927
7 500 USD	686	1 371	1 714	3 429	5 143	2 500 USD	309	618	773	1 546	2 318
10 000 USD	914	1 829	2 286	4 571	6 857	7 500 USD	927	1 855	2 318	4 637	6 955
12 500 USD	1 143	2 286	2 857	5 714	8 571	10 000 USD	1 236	2 473	3 091	6 182	9 273
15 000 USD	1 371	2 743	3 429	6 857	10 286	12 500 USD	1 546	3 091	3 864	7 728	11 591

Källa: EPB

Finansiell ställning och övergripande prognoser

Alzinova är ett bolag i tidigt utvecklingsstadium och har hittills inte rapporterat några intäkter. Rörelsekostnader under 2022 har ökat något jämfört med 2021 och framöver bedömer vi att rörelsekostnaderna kommer att öka avsevärt r.t. starten av den kliniska fas II-studien med ALZ-101, men även starten av den kliniska fas Ib-studien med ALZ-201. Vi bedömer att rörelsekostnaderna kommer bestå av FoU-kostnader för respektive utvecklingsprogram, omkostnader och fasta kostnader samt övriga externa kostnader för konsultarbete mm. Vi modellerar inga intäkter till och med 2026, framöver kommer intäkterna drivas av engångsersättningar, milstolpesbetalningar och royalties från framtida potentiella partners.

Kostnadsbild: historiska siffror och prognos



Källa: EPB

Likvida medel vid utgång av det tredje kvartalet uppgick till drygt 33 mkr. Med nuvarande kostnadsbild och en planerad klinisk studie bedömer vi att bolaget kommer att behöva säkra ytterligare finansiering för att genomföra den planerade fas II-studien. Bolaget själva bedömer att de likvida medlen kommer att finansiera den förberedande fasen av den planerade studien. Utvecklingskostnaderna för AD-läkemedel överstiger avsevärt de flesta uppskattningar inom andra terapeutiska områden – studierna kräver bland annat en rigorös screening-process och en lång uppföljningstid. Med det i åtanke har vi lagt in kapitalanskaffningar i vår modell.

Hittills har bolaget tagit in 199 mkr genom företrädes- och riktade emissioner samt teckningsoptionsprogram.

År		(mkr)*
2015	Företrädesemission	17
2015	Riktad emission	5,0
2016	Optionsprogram	14
2018	Företrädesemission	30
2018	Riktad emission	15
2019	Optionsprogram (ledning)	2
2020	Optionsprogram (ledning)	0,3
2020	Företrädesemission	50
2020	Riktad emission	3
2022	Optionsprogram	3
2022	Företrädesemission	34
2023	Optionsprogram	26
Totalt		199






*före emissionskostnader

Källa: Bolaget

Värdering av jämförbara bolag

Eftersom Alzinova ännu inte nått lönsamhet i sin verksamhet anser vi att de vedertagna nyckeltalen inte är särskilt användbara vid relativvärdering. I stället använder vi oss av teknologivärde (EV) för att bedöma värderingen av Alzinova i relation till liknande bolag inom Alzheimerfältet som befinner sig i ett liknande utvecklingsskede. Vi tittar även på antal aktiva projekt. I Sverige finns det enbart ett jämförbart bolag – AlzeCure, som utvecklar behandlingar mot Alzheimer. AlzeCure har en symtomlindrande kandidat ACD856 (plattform NeuroRestore) i fas I och en sjukdomsmodifierande kandidat ACD679 i preklinisk samt en till kandidat i preklinisk – ACD860 (plattform Alzstatin). Vi har även valt ut tre bolag från USA som tydligt visar värderingsskillnader mellan de svenska och amerikanska marknaderna. Bolag inom fas I värderas betydligt högre, trots att inget av de utvalda projekten har erhållit godkännande eller uppnått lönsamhet.

Även jämfört mot AlzeCure Pharma handlas Alzinova med rabatt. Vi tror att det beror på tidigare förseningar med fas Ib-studien samt att AlzeCure bedriver fler projekt inom två olika indikationer – Alzheimers och smärta.

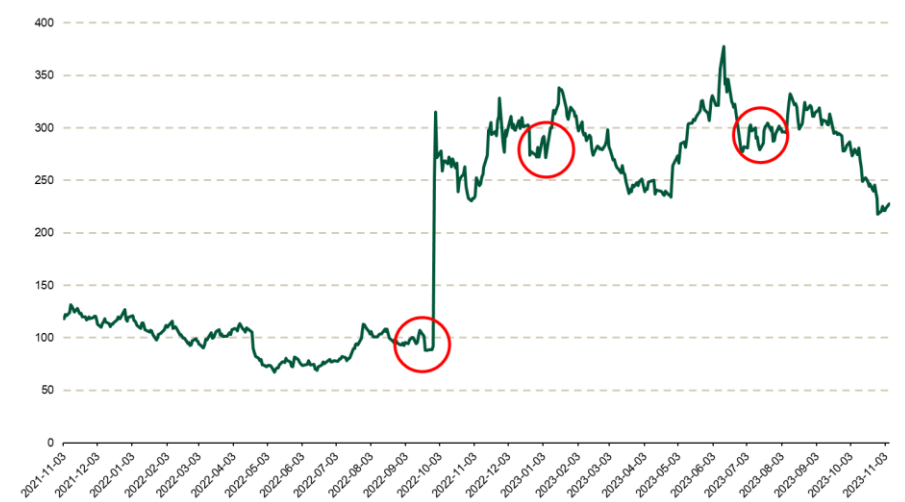
Urval av bolag inom Alzheimerfältet						
Namn	Aktiekurs	Börsvärde (mkr)	EV (mkr)	EBIT (mkr)	Antal projekt	Ledande kandidat
 AlzeCure Pharma	4	261	216	-42	6	Fas I*
 AC Immune	30	2481	1560	-813	9	Fas I/II
 Acumen Pharmaceuticals	24	1382	-182	-552	1	Fas I
 Alzamend Neuro	21	135	118	-162	5	Fas II
 Alzinova	2	106	70	-16	2	Fas Ib
Medelvärde		873	356			
Median		261	118			

*Fas I-studie inom Alzheimers

Källa: FactSet (2023-11-03)

Tittar vi på den potentiella utvecklingen av ett bolag vars projekt har gått hela vägen till marknad – BioArctic, är bilden betydligt mer uppmantrande. I september 2022 annonserade BioArctic att lecanemab uppnådde både de primära och sekundära effektmåten i CLARITY-AD studien, vilket fick aktien att rusa. Senare under januari 2023 erhöll lecanemab ett accelererat godkännande och tidigare i juli i år ett fullständigt godkännande från FDA. Vi ser att aktiekursrörelsen för BioArctic har stabiliserats efter de stora nyheterna i september 2022, men aktieägarna fick avsevärd avkastning trots en normalisering av kursen under 2023. Det är en lång väg kvar att gå för Alzinova för att ta ALZ-101 eller ALZ-201 hela vägen till marknaden, men lyckas bolaget med detta är potentialen till god avkastning mycket hög.

Aktiekursutveckling för BioArctic (2021–2023)



Jämförelse BIOA & ALZ					
Namn	Aktiekurs	Börsvärde (mkr)	EV (mkr)	EBIT (mkr)	Ledande kandidat
BioArctic B	223	19 620	18 584	280	Godkänd produkt
Alzinova	2	106	70	-16	Fas Ib

Källa: FactSet; 6 november 2023

Alzinova AB – 21 november 2023

Risker

Klinisk utvecklingsrisk

När det gäller bolag i tidig klinisk utveckling är den största risken alltid att man inte lyckas med sina planerade kliniska studier eller inte får ett godkännande att påbörja kliniska studier. Det finns risk att myndigheter inte godkänner ansökan att påbörja de kliniska studierna eller avancera vidare inom de påbörjade kliniska studierna. Både prekliniska och kliniska studier förknippas med stor osäkerhet och risker avseende tidsplaner samt resultat i studierna. Vi bedömer sannolikheten för riskerna som beskrivs ovan som hög, likt andra forsknings- och utvecklingsbolag i relativt tidigt utvecklingsstadium.

Risker relaterade till patientrekrytering och tidsfördröjning

Alzheimerfältet är känt för att kräva långa uppföljningstider när det gäller kliniska studier. Här återfinns risk med både patientrekryteringen och tidsfördröjningar. Vi vet ännu inte designen på den planerade fas II-studien med ALZ-101, men sannolikt kommer den bestå av 150+ patienter. Tidigare har Alzinova drabbats av förseningar med fas Ib-studien, vilket är en förekommande problematik för kliniska studier i allmänhet. Vi bedömer risker förknippade med detta som höga.

Risker relaterade till nyckelpersoner

Bolaget har en kompakt ledningsstruktur och är i hög grad beroende av ledande befattningshavare. Om bolaget skulle förlora någon av sina nyckelmedarbetare skulle detta kunna komma att inverka negativt på bolagets framtida utveckling.

Kommersialiseringsrisk

Bolaget har ännu inte kommersialiserat sina projekt, exempelvis genom licensavtal, partnerskap eller på egen hand utvecklat eller lanserat några läkemedel och har därför inte bedrivit någon försäljning eller genererat några intäkter.

Finansiella risker

I och med den befintliga kassapositionen bedömer vi att bolaget kommer behöva ta in kapital för att driva verksamheten vidare om inte ett licensavtal knyts. Det finns inga garantier för att det nödvändiga kapitalet kan anskaffas på för bolaget fördelaktiga villkor, eller att sådant kapital kan anskaffas överhuvudtaget. Skulle kapitalanskaffning enligt ovan inte infrias, föreligger en risk rörande bolagets fortsatta drift. Vi bedömer risker förknippade med den finansiella ställningen som höga på kort sikt.

Övriga risker

Övriga risker innefattar bland annat risker förknippade med konkurrenssituation. Det föränderliga lagstiftningslandskapet utgör också en risk. Vi bedömer risker förknippade med detta som medelhöga.

Ägarbild och ledning

Största ägare i Alzinova sett till kapital och röster är Maida Vale Capital AB med 15,15%. Därefter följer Avanza Pension med 7,24% och Nordnet pensionsförsäkring med 5,01% av vardera.

Ägare	Antal aktier	Kapital (%)
Maida Vale Capital AB	6 747 686	15,15%
Försäkrings AB Avanza pension	3 223 681	7,24%
Nordnet pensionsförsäkring AB	2 229 751	5,01%
Patrik Ahlvin	1 004 750	2,26%
Sara Gjertz	877 303	1,97%
Totalt de 5 största ägarna	14 083 171	31,63%
Totalt samtliga ägare	44 531 265	100%

Källa: Bolaget

Styrelse

Julian Aleksov – Styrelseordförande

Styrelsemedlem sedan 2023. Har mer än 25 års erfarenhet av finans och internationell affärsutveckling inom läkemedels- och teknikindustrin inklusive Oasmia Pharmaceutical AB och som investerare samt entreprenör inom flera olika affärsområden, främst läkemedelsutveckling. Nuvarande styrelseledamot i Maida Vale Capital AB and Hunterhex AB. Oberoende i förhållande till bolaget och dess ledning, men inte till större aktieägare.

Anders Blom – Styrelseledamot

Styrelsemedlem sedan 2021. Har mer än 25 års erfarenhet av internationell ekonomi och affärsutveckling inom läkemedels- och medicinteknisk industri. Detta inkluderar bland annat partner och VD på riskkapitalbolaget Nexttobe AB och Executive VP och CFO på Oasmia Pharmaceutical AB (publ). Tidigare styrelseerfarenhet från bland annat Hansa Biopharma AB (publ), Biolamina AB, Delta Projects AB, Selego AB. Nuvarande styrelseordförande i Maida Vale Capital AB, Terranet AB, Rosland Nordic AB med flera. Oberoende i förhållande till bolaget och dess ledning, men inte till större aktieägare.

Per-Göran Gillberg – Styrelseledamot

Styrelsemedlem sedan 2020. Har 35 års erfarenhet från läkemedelsindustrin. Detta inkluderar farmakologi och neurofarmakologi från Kabi, Kabi Pharmacia, Pharmacia & Upjohn och Pharmacia, AstraZeneca och Albireo. Grundare av Albireo AB och nuvarande styrelseledamot i Dicot AB. Oberoende i förhållande till bolaget, dess ledning och större aktieägare.

Clas Malmeström – Styrelseledamot

Styrelsemedlem sedan 2015. Läkare vid Neurologiska kliniken och vid laboratoriet för klinisk immunologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Sedan 2001 har han bedrivit forskning inom multipel skleros (MS) vid sjukhusets multipel skleroscentrum och institutionen för klinisk neurovetenskap, Göteborgs universitet. Förutom akademisk forskning har han deltagit i flera kliniska läkemedelsprövningar i MS ledda av Biogen-Idec, Merck, Novartis, Roche och Sanofi, varav flera resulterat i dagens standardbehandlingar för MS. Oberoende i förhållande till bolaget, dess ledning och större aktieägare.

Carol Routledge – Styrelseledamot

Styrelsemedlem sedan 2018. Är FoU- och läkemedelsutvecklingsexpert med mer än 30 års erfarenhet från läkemedels- och bioteknikföretag med fokus på läkemedelsförvärv och profilering av NCE-biologi. Detta inkluderar ledarskap inom farmaceutisk forskning och utveckling inom flera terapeutiska områden, såsom immunoinflammatoriska sjukdomar och neurovetenskap. Tidigare förvaltare av en semi-filantropisk demensfond och forskningschef samt VD för EDoN. Nuvarande Chief Medical and Scientific Officer på Small Pharma. Oberoende i förhållande till bolaget, dess ledning och större aktieägare.

Anders Waas – Styrelseledamot

Styrelsemedlem sedan 2018. Har haft flera ledande befattningar inom Astra, AstraZeneca, CV Therapeutics, Actogenics och Tikomed AB. Han har tidigare erfarenhet av ledarskap, affärsutveckling och läkemedelsutveckling. Nuvarande styrelseordförande i Transmed Gothenburg AB, Sobrera Pharma AB, Sortina Pharma AB, Iscaff Pharma AB, OligoNova Accelerate AB och SiMSen Diagnostics AB. Oberoende i förhållande till bolaget och dess ledning, men inte till större aktieägare.

Lena Degling Wikingsson – Styrelseordförande

Styrelsemedlem sedan 2020. Har 25 års erfarenhet från läkemedelsindustrin. Detta inkluderar regulatoriska frågor och utveckling av biologiska läkemedel och vacciner från Dilafor, Avaris AB, Independent Pharmaceutica AB, SBL Vaccines, Accuro Immunology och Läkemedelsverket. Nuvarande VD för Dilafor AB och styrelseordförande i Simplexia AB, Dilafor Incentive AB och styrelseledamot i XNK Therapeutics AB. Oberoende i förhållande till bolaget, dess ledning och större aktieägare.

Ledning

Kristina Torfgård – Chief Executive Officer

VD sedan 2019. Har 30 års erfarenhet av läkemedelsutveckling från ledande roller inom läkemedels- och biofarmakaindustrin. Tidigare arbetat på AstraZeneca med forskning och utveckling i både tidig och sen fas samt arbetat på Albireo AB/Pharma Inc, som VP Clinical & Regulatory Affairs och VP Global Project Head. Nuvarande styrelseledamot i GU Ventures.

Anders Sandberg – Chief Scientific Officer

Chief Scientific Officer sedan 2015. En av Alzinovas medgrundare och var även VD för bolaget under en övergångsperiod. Har lång erfarenhet av proteinforskning med tonvikt på proteinstabilitet och veckning och har sedan 2007 arbetat med neurotoxiska peptidaggregat, vilket ledde till utvecklingen av ALZ-101 och ALZ-201. Han är också meduppfinnare av Alzinovas AβCC-teknologi och har varit styrelsesuppleant sedan 2011.

Håkan Skogström – Chief Financial Officer

Chief Financial Officer sedan 2020. Har mer än 25 års erfarenhet från ledande finansbefattningar inom rederibranschen. Tidigare CFO och VD på ett privatägt svenskt rederi med internationell verksamhet där han varit med och byggt upp företaget och CFO för Safe at Sea AB.

Kirsten Harting – Chief Medical Officer

Chief Medical Officer sedan 2023. Har mer än 30 års erfarenhet av medicin, kliniska studier och läkemedelsutveckling samt affärsutveckling och lansering av produkter på marknaden från bland annat Lundbeck, Pfizer, ALK och Novo Nordisk.

Sebastian Hansson – Business Development Director

Business Development Director sedan 2023. Har 15 års erfarenhet från farmaceutisk FoU och klinisk utveckling, CRO:s och GMP-produktion av API:er (Active Pharmaceutical Ingredients). Tidigare COO på SWIPP AB, projektledare och Key Account Manager på Polypeptide Group och affärsutvecklingschef på Solve R&C. Nuvarande styrelseledamot i Bulb Intelligence AB, Tyto Competitive Intelligence Solutions AB och Scientific Intelligence Consulting Öresund AB.

Stefan Pierrou – Development Project Director

Development Project Director sedan 2021. Har 25 års erfarenhet av läkemedelsupptäckt och utveckling. Tidigare arbetat som pre-klinisk forskningsledare och tidig klinisk projektledare och har innehaft olika projektledande och ledande roller inom forskning och utveckling på AstraZeneca. Nuvarande VD på ESP Life Science Consulting AB.

Patent- och marknadsskydd

Båda utvecklingsprojekt är baserade på den patenterade A β CC-teknologin. ALZ-101 & ALZ-201 är patenterade genom två patentfamiljer vilka redovisas nedan.

Stabila A β -monomerer och oligomerer (ALZ-101)			
Region/Land	Patent #	Status	Förfaller
Australien	2009236699	Beviljat	2029-04-14
Europa*	2262526	Beviljat	2029-04-14
Japan	5817060	Beviljat	2029-04-14
Japan	6128450	Beviljat	2029-04-14
Indien	292362	Beviljat	2029-04-14
Kanada	2721156	Beviljat	2029-04-14
Kina	ZL200980122412.X	Beviljat	2029-04-14
USA	9688734	Beviljat	2030-01-02
USA	10023622	Beviljat	2029-04-14
USA	10138281	Beviljat	2029-04-14
Anti-oligomer antikroppar (ALZ-201)			
Europa**	2683738	Beviljat	2032-03-07
USA	9062102	Beviljat	2032-07-30

*Belgien, Schweiz, Lichtenstein, Tjeckien, Tyskland, Danmark, Spanien, Finland, Frankrike, UK, Kroatien, Irland, Italien, Norge, Holland, Polen & Sverige

**Schweiz, Tyskland, Frankrike, UK, Irland, Luxembourg, Monaco, Holland & Sverige

Källa: Bolaget

Patent för ALZ-101 förfaller under 2029 i de flesta regionerna, vilket skapar en utmaning för bolaget. Att hantera en kort patentlivslängd kan vara utmanande för ett biofarmaföretag, men det finns flera strategier som kan användas för att maximera värdet av deras immateriella tillgångar och säkerställa fortsatt framgång. Ett exempel är att utforska kombinationsterapier som i sin tur erbjuder en unik terapeutisk fördel och samtidigt förlänger patentskyddet och marknadsexklusiviteten. Omformuleringar av ett befintligt läkemedel kan leda till ett nytt patent och på så sätt också förlänga marknadsexklusiviteten. I vissa regioner erbjuder tillsynsmyndigheterna kompletterande skyddscertifikat (SPC) eller förlängning av patenttid för vissa biomedicinska produkter.

Alzinova arbetar aktivt med vidareutveckling av patentportföljen. Tidigare under 2023 har bolaget lämnat in en ny patentansökan för en vidareutvecklad form av ALZ-201. Om Alzinova erhåller ett godkännande av patentet skulle den förväntade patenttiden sträcka sig till åtminstone 2044. En tydlig strategi för vidareutveckling av patentportföljen är en viktig del av både pågående och framtida partnerdiskussioner.

Appendix

Appendix 1: Ordlista

A β eller amyloid-beta – kroppsegen peptid (del av ett protein) som klumpar ihop sig i hjärnan och tros orsaka Alzheimers sjukdom.

Amyloida fibriller – felveckade proteiner som bildar aggregat.

Apolipoprotein E (ApoE) genotyp - i ca 20% av fallen kan Alzheimers sjukdom härledas till en genetisk polymorfism (sekvensvariation) i APOE-genen. Apolipoprotein E (ApoE) är ett glykoprotein som produceras framför allt i levern och det centrala nervsystemet. ApoE finns på ytan hos lipoproteinpartiklar och har betydelse för transport av blodfetter och upptag av dessa. Ett dysfunktionellt APOE leder till ökade plasmanivåer av kolesterol och triglycerider. Det finns tre naturligt förekommande allelvarianter – ApoE3, ApoE4 och ApoE2. Just E4-allelen medför en förhöjd risk att utveckla Alzheimers sjukdom. E4-allelen är också associerad med förhöjda kolesterolvärden och ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom.

ARIA - amyloid-related imaging abnormalities – upptäcks med hjälp av MR-skanningar och i de flesta fall observeras en svullnad i ett eller flera områden av hjärnan (ARIA-E) eller hjärnmikroblödningar (ARIA-H). Betydelsen av ARIA för patienten är inte fullständigt klarlagd; dessa förändringar har observerats med eller utan kliniska symtom.

EEG eller elektroencefalografi – undersökning av hjärnans elektriska aktivitet.

EMA (Europeiska läkemedelsmyndigheten) - Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) skyddar och främjar folkhälsan och djurhälsan genom att utvärdera och övervaka läkemedel i EU- och EES-länderna.

FDA (*The U.S. Food and Drug Administration*) - skyddar folkhälsan i USA genom att säkerställa att läkemedel, biologiska produkter, medicintekniska produkter, livsmedel, kosmetika och produkter som avger strålning uppfyller grundläggande säkerhetskrav. I vissa fall krävs ett godkännande från FDA för att få sälja produkter på USA-marknaden, medan andra produkter endast behöver tillfredsställa krav på tillverkning, marknadsföring och distribution.

Prodromalfas eller prodromalstadium - period då de första känningarna märks eller de första sjukdomstecknen, prodromalsymtomen, visar sig.

Ryggvätskeprov eller lumbalpunktion (LP) för likvoranalys är en diagnostisk metod vid flera sjukdomstillstånd med neurologiska symtom.

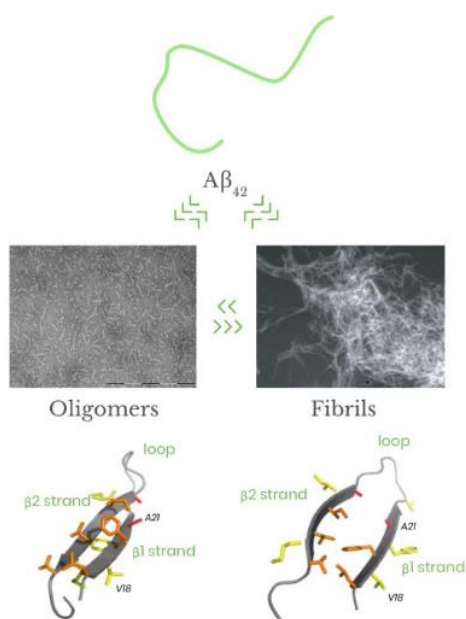
Appendix 2: Oligomerspecifik immunterapi – AβCC-peptidteknologi

Alzinovas läkemedelskandidater grundar sig i den egenutvecklade AβCC peptidteknologin. Tekniken innebär kovalent restriktion av Aβ-peptiden så att den endast bildar de lösliga Aβ-toxiner (oligomerer/protofibriller) som spelar en central roll i sjukdomsprocessen.

Genom att introducera en strategiskt placerad kovalent bindning (en disulfidbindning) stabiliseras oligomerstrukturen och förhindrar den konformationsförändring som krävs för fibrillbildning. Detta resulterar i ackumulationen av Aβ42CC som stabila och homogena oligomerer.

De stabiliserade AβCC-oligomererna har den unika egenskapen att stimulera immunsystemet att producera antikroppar som kan skilja mellan oligomerer och de mindre toxiska formerna av peptiden, såsom fibriller och monomerer. Med denna teknologi har Alzinova därmed en unik position att kunna isolera stora mängder syntetiska mimetiska Aβ42-oligomerer som används som antigener i utvecklingen av immunterapi.

Aβ-peptid i aggregerat tillstånd som oligomer eller fibrill



Källa: Bolaget

Appendix 3: Amyloidkaskadhypotesen

Amyloidkaskadhypotesen är den mest vedertagna teorin om uppkomsten av Alzheimers sjukdom. Hypotesen bygger på att amyloid beta-peptider ($A\beta$) aggregerar i hjärnan och dessa ansamlingar i form av oligomerer och plack stör kommunikationen mellan nervceller, vilket i sin tur resulterar i nervcellsdöd vid Alzheimer. Det finns omfattande bevisstöd för denna hypotes i form av genetiska studier, neuropatologiska fynd, neurokemiska rön och experimentella resultat samt nyligen av FDA godkända behandlingar. Trots detta finns det fortfarande debatt kring hypotesen. En del människor verkar kunna hantera relativt stora mängder $A\beta$ -plack i hjärnan utan att uppvisa tydliga kognitiva symtom, vilket bidrar till diskussionen kring dess giltighet.

Amyloid-beta bildas efter utklyvning ur modermolekylen APP genom enzymerna β - och γ -sekretas. Om α -sekretas klyver i stället för γ -sekretas bildas inget $A\beta$. Efter att $A\beta$ genererats bildas lösliga dimerer, oligomerer och protofibriller samt olösliga plack som ansamlas mellan nervceller. Kopplingen mellan $A\beta$ -plack och tau-neurofibrillära nystan är oklar, men $A\beta$ -patologi förefaller leda till tau-patologi. Ny forskning tyder på att $A\beta$ oligomerer och protofibriller är särskilt giftiga för hjärnan, och tros vara de former av peptiden som driver sjukdomen.

Resultaträkning

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
Övriga rörelseintäkter	15	17	17	16	16	16
Totala intäkter	15	17	17	16	16	16
Bruttoresultat	15	17	17	16	16	16
Administrationskostnader	-4	-6	-7	-5	-6	-6
Övriga rörelsekostnader	-17	-19	-23	-26	-60	-80
EBITDA	-6	-8	-13	-14	-49	-69
EBITDA, justerad	-6	-8	-13	-14	-49	-69
EBITA, justerad	-6	-8	-13	-14	-49	-69
EBIT	-6	-8	-13	-14	-49	-69
EBIT, justerad	-6	-8	-13	-14	-49	-69
Resultat före skatt	-6	-8	-13	-14	-49	-69
Resultat före skatt, justerad	-6	-8	-13	-14	-49	-69
Nettoresultat	-6	-8	-13	-14	-49	-69
Nettoresultat, justerad	-6	-8	-13	-14	-49	-69
Intäkstillväxt	-	16%	-4%	-2%	0%	0%
Bruttomarginal	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EBIT-marginal, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EPS, justerad	-0,41	-0,48	-0,40	-0,32	-1,11	-1,56
EPS-tillväxt, justerad	-	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.

Källa: Alzinova AB, EPB

Kassaflödesanalys

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
EBIT	-6	-8	-13	-14	-49	-69
Förändringar i rörelsekapital	0	-2	3	0	0	0
Kassaflöde från den operationella verksamheten	-6	-10	-10	-14	-49	-69
Investeringar i immateriella anläggningstillgångar	-15	-17	-17	-16	-16	-16
Kassaflöde från investeringsverksamhet	-15	-17	-17	-16	-16	-16
Fritt kassaflöde	-21	-27	-27	-30	-66	-86
Nyemission / återköp	53	0	37	0	85	85
Övriga poster	-10	0	-7	0	0	0
Kassaflöde från finansieringsverksamhet	43	0	30	0	85	85
Kassaflöde	22	-27	3	-30	19	-1
Nettoskuld	-56	-29	-32	-2	-21	-21

Källa: Alzinova AB, EPB

Balansräkning

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
TILLGÅNGAR						
Övriga immateriella tillgångar	44	62	78	95	111	127
Summa anläggningstillgångar	44	62	78	95	111	127
Övriga omsättningstillgångar	1	1	1	1	1	1
Likvida medel och kortfristiga placeringar	56	29	32	2	21	21
Summa omsättningstillgångar	56	30	33	3	22	22
SUMMA TILLGÅNGAR	101	92	112	97	133	149
EGET KAPITAL OCH SKULDER						
Eget kapital	96	88	106	91	127	143
Summa eget kapital	96	88	106	91	127	143
Övriga långfristiga skulder	1	1	1	1	1	1
Summa långfristiga skulder	1	1	1	1	1	1
Leverantörsskulder	2	2	3	2	2	2
Övriga kortfristiga skulder	2	1	2	3	3	3
Summa kortfristiga skulder	4	2	5	5	5	5
SUMMA EGET KAPITAL OCH SKULDER	101	92	112	97	133	149

Källa: Alzinova AB, EPB

Tillväxt och marginaler

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
Intäkstillväxt	-	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.
EBITDA-tillväxt, justerad	-	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.
EBIT-tillväxt, justerad	-	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.
EPS-tillväxt, justerad	-	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.	N.m.
Bruttomarginal	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EBITDA-marginal	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EBITDA-marginal, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EBIT-marginal	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EBIT-marginal, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Vinst-marginal, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Källa: Alzinova AB, EPB

Avkastning

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
ROE, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
ROCE, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
ROIC, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Källa: Alzinova AB, EPB

Kapitaleffektivitet

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
Totala kortfristiga skulder / totala kostnader	19%	10%	18%	17%	8%	6%
Rörelsekapital / totala intäkter	-23%	-7%	-24%	-26%	-26%	-26%
Kapitalomsättningshastighet	0,2x	0,2x	0,2x	0,2x	0,1x	0,1x

Källa: Alzinova AB, EPB

Finansiell ställning

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
Nettoskuld	-56	-29	-32	-2	-21	-21
Soliditet	95%	96%	95%	94%	95%	96%
Nettoskulsättningsgrad	-0,6x	-0,3x	-0,3x	0,0x	-0,2x	-0,1x
Nettoskuld / EBITDA	8,6x	3,8x	2,4x	0,1x	0,4x	0,3x

Källa: Alzinova AB, EPB

Aktiedata

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
EPS	-0,41	-0,48	-0,40	-0,32	-1,11	-1,56
EPS, justerad	-0,41	-0,48	-0,40	-0,32	-1,11	-1,56
FCF per aktie	-1,34	-1,72	-0,83	-0,68	-1,47	-1,92
Utdelning per aktie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Eget kapital per aktie	6,09	5,61	3,26	2,05	2,85	3,21
Antal aktier vid årets slut, m	15,8	15,8	32,4	44,5	44,5	44,5
Antal aktier efter utspädning, snitt	15,8	15,8	32,4	44,5	44,5	44,5

Källa: Alzinova AB, EPB

Värdering

	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
P/E, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
P/EK	1,3x	1,1x	0,9x	1,2x	0,9x	0,8x
P/FCF	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
FCF-yield	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Direktavkastning	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Utdelningsandel, justerad	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
EV/Sales	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EV/EBITDA, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EV/EBIT, justerad	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
EV	65	73	58	80	80	80
Aktiekurs	7,7	6,4	2,8	2,5	2,5	2,5

Källa: Alzinova AB, EPB

Disclosure

Denna publikation (nedan "Publikationen") har sammanställts av Erik Penser Bank AB (nedan "Banken") i informationssyfte, för allmän spridning, och är inte avsedd att vara rådgivande. Banken har tillstånd att bedriva bank- och värdepappersverksamhet och står under svenska Finansinspektionens tillsyn. Innehållet har grundats på information från allmänt tillgängliga källor vilka bedömts som tillförlitliga. Sakinnehållets riktighet och fullständighet liksom lämnade prognoser och rekommendationen kan dock aldrig garanteras av Banken.

Som ett steg i utformandet av Publikationen har det analyserade bolaget (nedan "Bolaget") verifierat faktainnehållet i Publikationen. Bolaget kan dock aldrig påverka de delar av Publikationen som innefattar slutsatser eller värderingar.

Åsikter som lämnats i Publikationen är analytikerns egna åsikter vid tillfället för upprättandet av Publikationen och dessa kan ändras. Det lämnas ingen försäkran om att framtida händelser kommer att vara i enlighet med åsikter framförda i Publikationen. Informationen i Publikationen ska inte uppfattas som en uppmaning eller råd att ingå transaktioner. Informationen tar inte heller sikte på enskilda mottagares kunskaper och erfarenheter av placeringar, ekonomiska situation eller investeringsmål. Publikationen utgör därmed inget investeringsråd och ska inte heller uppfattas som sådan. Detta innebär att investeringsbeslut baserat på Publikationen alltid fattas självständigt av investeraren och Banken frånsäger sig därmed allt ansvar för eventuell förlust eller direkt/indirekt skada som grundar sig på användandet av denna Publikation. Placeringar i finansiella instrument är förenade med ekonomisk risk då dessa både kan öka och minska i värde. Att en placering historiskt haft en god värdeutveckling är ingen garanti för framtiden.

Estimat och risk

Penser Future-analyser innehåller ingen rikt Kurs eller ett motiverat värde, i stället utgår analytikern från fyra olika områden för att bedöma bolaget och belysa de styrkor och svagheter som observerats. De fyra områdena bedöms utifrån följande kriterier - Potential, Risk, Finansiell ställning samt Historik & meriter. Skalan sträcker sig från 1–5 där siffran 5 innebär hög poäng inom respektive område. Exempelvis innebär betyg: 5 på potential att vi ser stor potential i verksamheten medan betyg: 5 för risk innebär att vi bedömer risken som hög.

Allmänt

Bankens medgivande krävs om hela eller delar av denna Publikation mångfaldigas eller sprids. Publikationen får inte spridas till eller göras tillgänglig för någon fysisk eller juridisk person i USA (med undantag av vad som framgår av Rule 15a – 16, Securities Exchange Act of 1934), Kanada eller något annat land som i lag fastställt begränsningar för spridning och tillgänglighet av innehåll i Publikationen.

Bankens analysavdelning regleras av organisatoriska och administrativa regelverk som inrättats i syfte att förebygga och förhindra intressekonflikter och att säkerställa analytikernas objektivitet och oberoende. För att förebygga intressekonflikter har Banken bl. a. vidtagit åtgärder för att förhindra otillbörlig informations spridning, även kallade 'Chinese Walls'. Analysavdelningen är därmed fysiskt avskild från Corporate Finance-avdelningen som inte heller får delta i framtagandet eller lämna synpunkter på en publikation. Banken har även interna regler för att hantera eventuella intressekonflikter mellan analytikern, Bolaget och Banken.

Det kan dock, från tid till annan, förekomma att Banken utför uppdrag för ett bolag som är omnämnt i en Publikation. Banken kan bl. a. vara rådgivare eller emissionsinstitut till bolaget eller likviditetsgarant i ett av bolagets värdepapper. Om så är fallet har det angivits i Publikationen. Banken, dess ägare, styrelseledamöter eller anställda kan äga aktier i det analyserade bolaget. Banken har dock utarbetat interna restriktioner för när anställdas handel får ske i ett finansiellt instrument som är föremål för analysen samt utformat interna regler för anställdas egna affärer som gäller för analytiker. Alla anställda i Banken ska redovisa sina innehav i värdepapper samt alla transaktioner. Den analytiker som har utarbetat Publikationen, och andra medverkande som har vetskap om analysens slutsats, får inte för egen räkning handla i berörda finansiella instrument eller med därtill relaterade finansiella instrument.

Banken betalar lön till analytiker som även kan bestå av vinstdelning av Bankens resultat men aldrig knutet till en annan avdelnings ekonomiska resultat.

Den i Publikationen lämnade analysen har utförts i enlighet med villkoren för tjänsten "Penser Future" som Banken utför åt Bolaget. Klicka [här för mer information om tjänsten](#) och [här för mer information om hur bedömningsprocessen går till](#).

Om annat inte uttryckligen anges i Publikationen uppdateras analysen kvartalsvis samt när Bankens analysavdelning finner att så är påkallat av t.ex. väsentliga förändrade marknadsförutsättningar eller händelser relaterade till det analyserade bolaget eller finansiella instrument.

Banken erhåller ersättning från Bolaget för tjänsten Penser Future.

Erik Penser Bank (publ.)
Apelbergsgatan 27 Box 7405 103 91 STOCKHOLM
tel: +46 8 463 80 00 fax: +46 8 678 80 33 www.penser.se