

Möjlig lansering i höst – miljardintäkter i sikte

Först med behandling av ovanlig njursjukdom

Calliditas läkemedelskandidat Nefecon ligger främst till för att bli den första sjukdomsmodifierande behandlingen för njursjukdomen IgA-nefropati, vilken är en av de främsta orsakerna till kronisk njursvikt med behov av dialys och eventuell njurtransplantation. Även om IgA-nefropati (IgAN) är en ovanlig sjukdom så är det ett stort lidande för drabbade patienter och stora samhällskostnader som skulle kunna sparas om Nefecon blir godkänd och kommer till marknaden. Nefecon behandlar grundorsaken till IgA-nefropati som framför allt skapas av att antikroppar som skall dirigeras till tarmens slemhinna går in i blodet och orsakar en autoimmun reaktion.

Stort fokus på den viktiga USA-marknaden

Redan under 2019 började Calliditas bygga upp en kommersiell organisation i USA för att på egen hand kommersialisera Nefecon på den amerikanska marknaden. Organisationen verkar så vitt vi kan bedöma besitta gedigen erfarenhet från läkemedelsindustrin och har gjort ett grundligt förarbete inför eventuell lansering av Nefecon under hösten. Styrelsen har även valt att notera bolaget på Nasdaq i USA som ett led i att bygga en marknadsnärvaro inför lanseringen av Nefecon på den amerikanska marknaden. Vi bedömer att ungefär 250 patienter i USA kan få tillgång till Nefecon redan i år och att det skulle kunna generera en försäljning på 11 miljoner dollar under 2021.

Återupptar bevakning med riktkurs 298 kronor

Efter en kraftig kursuppgång i slutet av 2020 – i samband med att positiva fas 3-data för Nefecon redovisades – har Calliditas-aktien tappat omkring 25 procent från toppnivåerna. En orsak till det kan vara att vi fortfarande väntar på data som visar på effekt och säkerhet över längre tid samtidigt som det alltså finns en viss osäkerhet kring FDA:s besked i höst, även om sannolikheten för ett marknads-godkännande är väldigt hög. Även med konservativa antaganden når vi en värdering av hela bolaget på 14,9 miljarder kronor, vilket motsvarar 298 kronor per aktie. Av det värdet står Nefecon för 83 procent. Vår bild är att Calliditas går en högtintressant höst till mötes och att investerarna underskattar potentialen i bolagets projekt. Vi återupptar bevakning med riktkurs 298 kronor.

Calliditas Therapeutics

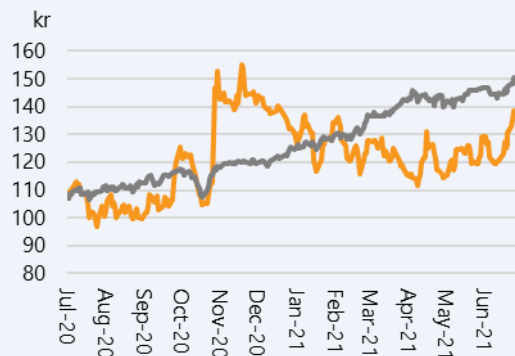
Reinitieringsanalys

Datum 13 juli 2021
Analytiker Katarina Jansson

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Elmar Schnee
Vd Renée Aguiar-Lucander
Noteringsår 2018
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CALTX
Aktiekurs 133,40 kr
Antal aktier, milj. 49,9
Börsvärde, mkr 6 662
Kassa, mkr 867
Företagsvärde (EV), mkr 5 795
Webbplats www.calliditas.se

Kursutveckling senaste året



Källa: Nasdaq

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2019	2020	2021p	2022p
Omsättning	185	1	94	547
Operativa kostnader	-213	-380.6	-545	-565
Nettoresultat	-28	-380	-451	-19
Vinst per aktie	-0.6 kr	-7.6 kr	-9.0 kr	-0.4 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	753	997	546	527
Nyemission	199	768	-	-
P/e-tal	neg	neg	neg	neg
Direktavkastning	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

Källa: Calliditas, Analysguiden

Investeringstes

Möjligt godkännande av Nefecon i USA i höst

Prioriterad granskning för Nefecon som behandling för IgA-nefropati i USA kan leda till lansering av Nefecon under sista kvartalet i år. FDA har som mål att ge sitt utlåtande den 15 september.

Som första bolag med en sjukdomsmodifierande behandling för IgAN och en kommersiell organisation på plats i USA står Calliditas väl redo för att på egen hand lansera Nefecon på den amerikanska marknaden.

Siktar på EU-godkännande under 2022

Även i EU har Nefecon ett accelererat bedömningsförfarande och det potentiella godkännandet beräknas komma under det första kvartalet 2022. I Europa söker Calliditas efter en partner för kommersialisering, men det finns dock ingen information om något sådant avtal ännu. Med stor sannolikhet pågår det redan partnerdiskussioner i det tysta och information om det får vi först då parterna är överens om villkoren.

Nefecon har potential att nå miljardförsäljning

Vi bedömer att Calliditas marknadsorganisation har gjort ett gediget arbete för att starta försäljningen efter ett eventuellt godkännande, och på sikt ser vi möjligheter för Nefecon att nå en toppförsäljning på 500 miljoner dollar i USA och 1,3 miljarder dollar globalt.

Bygger vidare inom nischade sjukdomar

Calliditas förvärvade bolaget Genkyotex under 2020 och bygger därmed vidare på sin strategi att utveckla behandlingar för sällsynta sjukdomar i njure och lever. Med förvärvet följde läkemedelskandidaten setanaxib som i första skedet utvecklas för primär gallkolangit (PBC), men som även har potential i andra sjukdomar.

Vid ett potentiellt godkännande för setanaxib skulle den befintliga kommersiella organisationen kunna utnyttjas med betydande synergier. Vi bedömer att om setanaxib fas 2b/3-studien i PBC visar god effekt så kan försäljningspotentialen för setanaxib i USA och Europa nå omkring 700 miljoner dollar.

Om Calliditas Therapeutics

Calliditas grundades 2004 med avsikten att utveckla produktkandidaten Nefecon för IgA-nefropati och ta den till marknaden. Efter framgångsrika tidiga kliniska studier av Nefecon börsintroducerades Calliditas 2018 inför starten av den registreringsgrundande fas 3-studien NefIgArd.

Idag har Calliditas breddat sin portfölj med fler utvecklingsprojekt för behandling av sällsynta sjukdomar med initialt fokus på njur- och leversjukdomar.

Bygger kommersiell organisation för Nefecon

Calliditas bygger en kommersiell organisation i USA för att själva marknadsföra Nefecon på den amerikanska marknaden. I och med att IgAN är en ovanlig sjukdom och antalet specialistcentra är begränsat till antalet, är det möjligt för en fokuserad kommersiell organisation att marknadsföra och sälja Nefecon i USA.

Calliditas planerar däremot att hitta en partner inför lanseringen av Nefecon i Europa.

USA listning och kapitalanskaffning

Calliditas har tagit bolaget till börsen i USA inför lanseringen av Nefecon och i juni 2020 tog Calliditas in 90 miljoner USD i samband med börsintroduktionen.

Ytterligare en kapitalanskaffning planerades i januari i år riktad till vissa kvalificerade investerare i USA, men den avbröts pga. av den generella marknadsnedgången i USA just då. Den planerade kapitalanskaffning var "opportunistisk" enligt bolaget och driven av ett starkt intresse från investerare, den var inte driven av ett kapitalbehov så när förutsättningarna förändrades var det inte längre fördelaktigt att ta in kapital där och då. Calliditas är väl kapitaliserat och beräknar själva att kapitalet räcker in i tredje kvartalet 2022.

Calliditas fortsätter bygga sin projektportfölj

Genom uppköpet av det franska bolaget Genkyotex införskaffade Calliditas en utvecklingsplattform för NOX-hämmare. Calliditas förvärvade en kontrollpost om 62,7% av aktierna i Genkyotex i november 2020 för 20,3 miljoner euro, plus villkorade milstolpesersättningar för setanaxib på upp till 55 miljoner euro. De blev därmed budpliktiga och lämnade ett bud på samma villkor till övriga ägare i Genkyotex i december 2020.

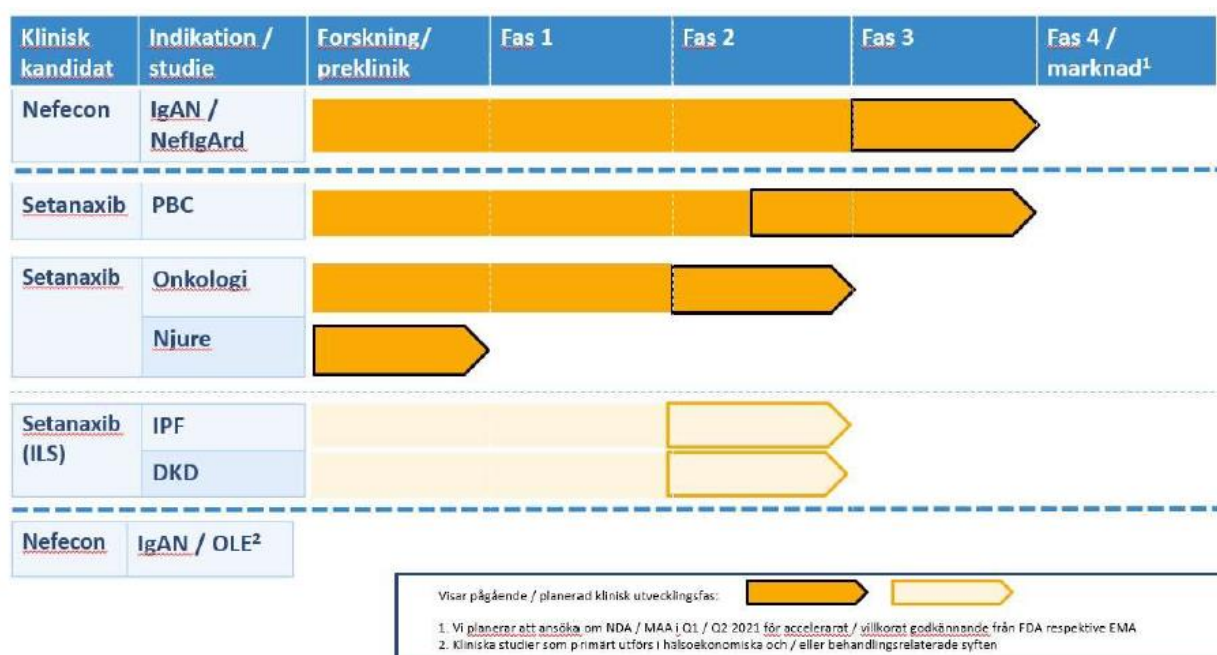
Sedan uppköpet har Calliditas tagit fram en utvecklingsplan för vidare utveckling av den ledande läkemedelskandidaten setanaxib i flera sjukdomar.

Den kliniska utvecklingsportföljen

Utöver den pågående fas 3-studien NefIgArd med Nefecon så har Calliditas även startat en öppen förlängningsstudie (OLE), där alla patienter som avslutat NefIgArd erbjuds 9 månader behandling med Nefecon oavsett tidigare behandlingsgrupp.

För setanaxib planerar Calliditas en registreringsgrundande fas 2b/3-studie i primär gallkolangit (PBC) samt en explorativ fas 2-studie i kombination med immunterapi i huvud- och halscancer. Båda dessa studier förväntas starta under andra halvan av 2021. Utöver det pågår två forskarledda kliniska studier i idiopatisk lungfibros och diabetisk njursjukdom.

Fler möjligheter med setanaxib i olika områden



Källa: Calliditas (Q1 2021), ILS = Forskarledda studier

Samarbeten

Under 2019 ingick Calliditas ett exklusivt licensavtal med Everest Medicines för att utveckla och kommersialisera Nefecon för IgAN i Kina, Hongkong, Macau, Taiwan och Singapore. Totala värdet på avtalet uppgår till ca 121 miljoner USD plus royalties på försäljningen. Den initiala ersättningen som betalades när avtalet signerades var på 15 miljoner USD. Everest får med avtalet exklusiv rätt att utveckla och kommersialisera Nefecon i den aktuella regionen.

Calliditas ingick även ett avtal med Dr Falk Pharma gällande läkemedlet Budenofalk (en formulering av budesonid in en 3 mg oral kapsel) för den amerikanska marknaden. Budenofalk är godkänt i EU för bland annat autoimmun hepatit (AIH) och målet med avtalet är att driva en process för godkännande även i USA.

Milstolpar i närtid

- 15 september 2021 – Eventuellt marknadsgodkännande för Nefecon i USA
- Andra halvan 2021 – Start setanaxib fas 2b/3-studien i PBC
- Andra halvan 2021 – Start setanaxib fas 2-studien i kombination med immunterapi mot huvud- och halscancer
- Första kvartalet 2022 – Eventuellt marknadsgodkännande för Nefecon i EU

Nefecon för IgA-nefropati

Nefecon är en omformulering av en känd anti-inflammatorisk substans, budesonid, för behandling av IgA-nefropati (IgAN). Nefecon väntas bli den första sjukdomsmodifierande behandlingen för patienter med IgAN. Vid användningen av Nefecon levereras den aktiva substansen (budesonid) till den plats i kroppen där den ska verka, Peyers plack i tunntarmen, där den frisätts och blir aktiv. Därmed ges en optimal dos på rätt ställe och många biverkningar kan undvikas.

IgA-nefropati

IgA-nefropati (även kallad Bergers sjukdom) eller njurinflammation är en av de vanligaste orsakerna till kronisk njursvikt, som i längden kan leda till behov av dialys eller transplantation. Läkemedlet Nefecon som utvecklas av Calliditas är ett så kallat sjukdomsmodifierande läkemedel och väntas kunna fördröja behovet av dialys eller till och med leda till att patienter kan slippa både dialys och transplantation

Det finns olika typer av njurinflammation och IgA-nefropati är den vanligaste formen. I Sverige är IgA-nefropati orsaken till ungefär var fjärde fall då en patient behöver dialys, sett till hela världen så är det omkring var tionde fall. Om Nefecon kommer till marknaden kommer det innebära en stor vinst i livskvalitet för väldigt många patienter och stora sparade kostnader för vården.

Namnet IgA-nefropati kommer från att det är antikroppar av typen immunoglobulin A (IgA) som ansamlas i njurarna. IgAN är en autoimmun sjukdom som innebär att delar av immunsystemet är överaktivt.

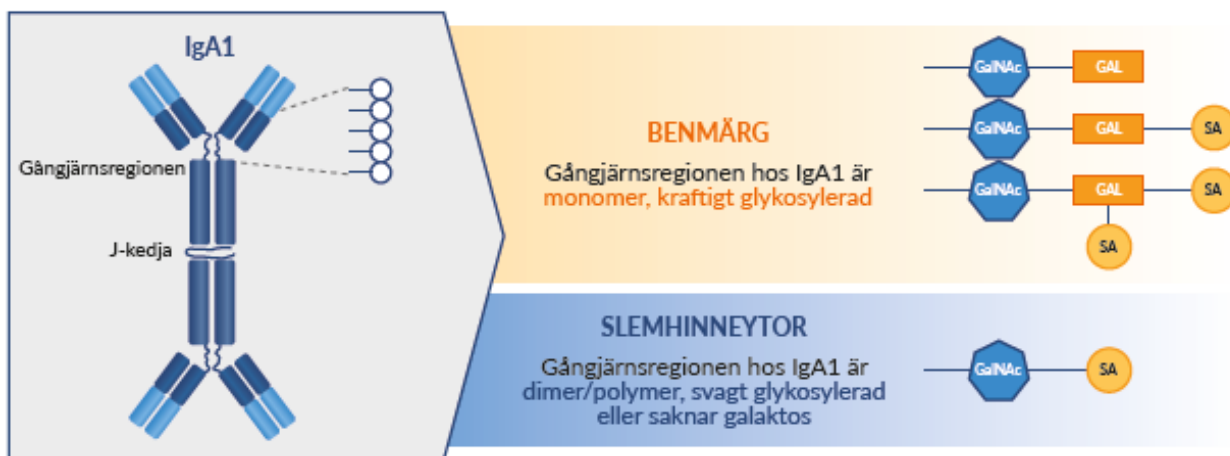
Koppling mellan tarm och njure

Sjukdomens förlopp och ursprung ger starka indikationer om att sjukdomen inte börjar i själva njuren utan i tarmen och dess immunförsvar. Eftersom många patogener kommer in i kroppen via magen så är immunförsvaret i tarmarna viktigt, det står för ca 75 procent av kroppens immunförsvar. Genom hela tarmkanalen finns insprängda så kallade lymfoida härdar som innehåller en rad olika

immunceller så som B-celler, T-celler och plasmaceller. I sista delen av tunntarmen, ileum, är den lymfoida vävnaden ansamlad till större bildningar kallade Peyers plack.

Det finns olika typer av antikroppar med olika funktioner i kroppens immunförsvar, IgM, IgD, IgG, IgE och IgA. IgA finns ofta i slemhinnor för att förhindra virus och bakterier från att ta sig in i kroppen. Den typ av IgA som bildas i tarmens slemhinnor, till skillnad från IgA som produceras i benmärg, har en immunogen gångjärnsregion orsakar att autoantikroppar bildas när de uppträder i blodet istället för i slemhinnan och kan bilda ansamlingar av antikroppar s.k. immunkomplex.

IgA som produceras i tarmen har en annan struktur

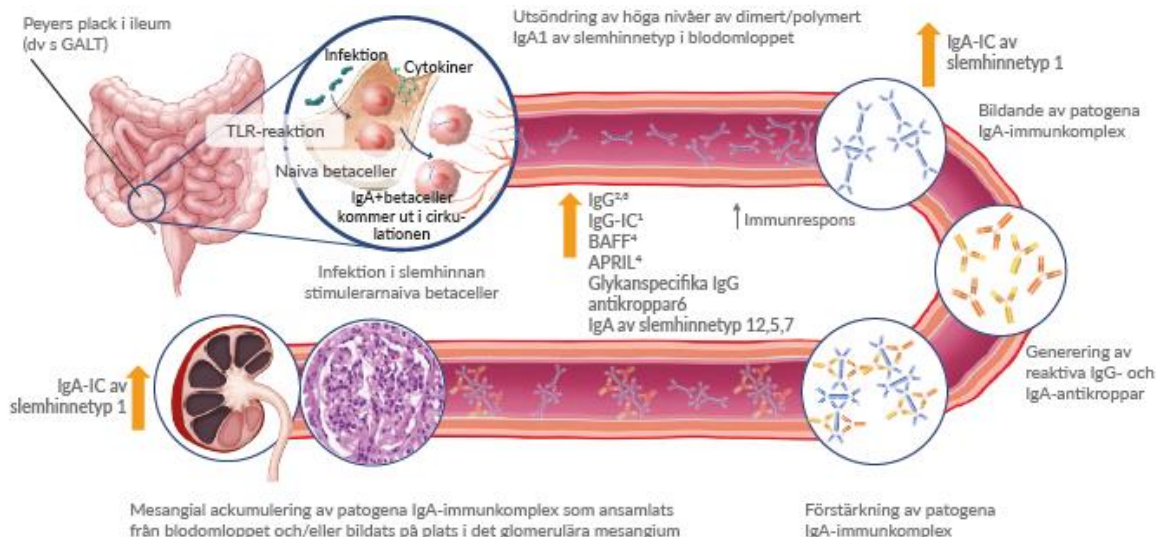


Strukturen hos IgA1-antikroppar varierar beroende på var de produceras

Källa: Calliditas

Immunkomplexen ansamlas i njurens känsliga kärlsystem, glomeruli. Inlagringen drar igång en inflammationsprocess i de små kärlen som ger upphov till läckage av röda blodkroppar och proteiner till urinen, förhöjt tryck i glomeruli och försämrad njurfunktion.

Utvecklingen av IgAN är kopplad till tarmen



Källa: Calliditas

Typiska tecken på IgA-nefropati är blod i urinen i samband med infektioner, men för att diagnostisera sjukdomen så krävs en njurbiopsi. Försämringarna sker gradvis och en stor del av patienterna utvecklar kronisk njursjukdom (CKD) och terminal njursvikt (ESRD) som kräver dialys eller njurtransplantation.

Särläkemedelssjukdom med höga kostnader

IgAN är en ovanlig men allvarlig sjukdom och Nefecon har tilldelats särläkemedelsklassificering (*orphan drug*) för behandling av IgAN både i USA och i EU.

Klassificeringen som särläkemedel innebär en del fördelar under utvecklingen för att stimulera läkemedelsutvecklingen för sällsynta sjukdomar. I EU består fördelarna bland annat av 10 års marknadsexklusivitet samt möjligheten till råd och stöd för planering av kliniska studier. I USA består incitamenten av sju års marknadsexklusivitet och befrielse från avgifter till FDA, samt vissa skattelättnader.

Antalet patienter som lever med IgAN i USA beräknas vara 130 000-150 000 och i EU runt 200 000, enligt Calliditas.

Trots att det är en ovanlig sjukdom så är både kostnaden för samhället och lidandet för de drabbade patienterna betydande. Andelen patienters som dör av kroniska njursjukdomar väntas dessutom öka de kommande åren enligt en global kartläggning av det internationella forskningskonsortiet Global Burden of Disease.¹

IgAN är en betydande orsak till kronisk njursjukdom (CKD) och terminal njursvikt (ESRD). År 2018 beräknades vården av patienter i USA med ESRD kosta 49,2 miljarder USD², och för patienter med CKD (men inte ESRD) beräknades den överstiga 81 miljarder USD³.

Nuvarande behandling av IgAN

Dagens behandlingsmöjligheter är begränsade till att minska symptomen. Patienter behandlas allmänt med blodtryckssänkande medel till exempel ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) för att minska utsöndringen av protein till urinen. Ibland kan även kortison eller t.o.m. cytostatika användas för att minska inflammationen i njurarna.

Nefecon

Nefecon är en formuleringsutveckling av en välkänd anti-inflammatorisk substans, budesonid, som bland annat även används vid

¹ Lancet 2020; 395: 709–33

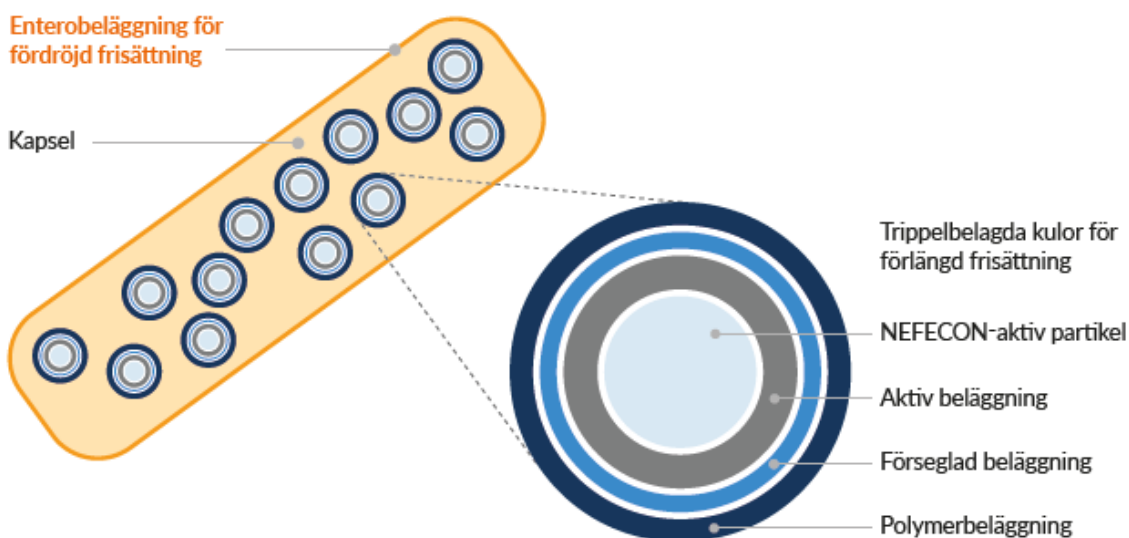
² USRDS 2020 Annual Report. Ch 9 Healthcare Expenditures for Persons with ESRD. <https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/9-healthcare-expenditures-for-persons-with-esrd> [accessed 2021-05-31]

³ USRDS 2020 Annual Report. Ch 6 Healthcare Expenditures for Persons with CKD. <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/6-healthcare-expenditures-for-persons-with-ckd> [accessed 2021-05-31]

astma. Det specifika med Nefecon är att den aktiva substansen levereras direkt till tunntarmen där den största delen av IgA-antikropparna, i den form som bildar de skadliga antikropps-komplexen, frisätts från Peyers plack.

Calliditas har utvecklat en enteroteknologi som levererar Nefecon till tunntarmen i två steg. Det består av en kapsel som upplöses först när den når det pH-värde som råder i tunntarmen. Inuti kapseln har den aktiva substansen budesonid ytterligare tre lager med beläggning för att förlänga tiden för frisättning. Nefecon är optimerad för att rätt dos ska frisättas lokalt i tunntarmen och sedan brytas ned och inaktiveras i levern för att inte nå ut i resten av kroppen, vilket minskar risken för biverkningar.

Undviker biverkningar med optimerad frisättning



Källa: Calliditas

Nefecon har levererat på effektmålen

Nefecon har levererat både i fas 2b- och fas 3-studien. Effektmåten för minskad utsöndring av protein i urinen och stabilisering av eGFR uppnåddes i båda studierna.

NEFIGAN – fas 2b

Fas 2b-studien NEFIGAN som Calliditas genomförde med 149 patienter visade att formuleringen med optimerad frisättning av den aktiva substansen budesonid var både säker och verksam. I studien ingick patienter med IgAN som löpte risk att utveckla terminal njursvikt (ESRD) och patienterna randomiserades till att få 8 mg eller 16 mg Nefecon dagligen, eller placebo. Alla patienter fick dessutom optimerad blodtrycksbehandling (RAS).

Både det primära och det sekundära effektmålet uppnåddes med statistisk signifikans i den patientgrupp som fick 16 mg Nefecon dagligen.

Det primära effektmåttet mäter minskningen av protein i urinen, proteinuri. Minskningen av proteinuri var 27% ($p=0,009$) i den patientgrupp som fick 16 mg Nefecon, medan den ökade med 3% i placebogruppern.

Det sekundära effektmålet mäter hur väl njurens filtreringsmekanism fungerar. Medelförändringen i eGFR (uppskattad glomerulär filtreringshastighet) var stabil för 16 mg-gruppen medan den minskade med 10% i placebogruppern (Nefecon vs. placebo: $p=0,001$).

En marginell icke signifikant större andel biverkningar noterades i Nefecon gruppen (88-94%) än i placebogruppern (84%). Två fall av totalt 13 allvarliga biverkningar var potentiellt kopplade till Nefecon.

Minskningen av eGFR i placebogruppern är större än förväntat för en patientgrupp som fått optimerad RAS och det har ifrågasatts hur väl den behandlingen har administrerats. Totalt sett med den minskade utsöndringen av protein anses det dock troligt att behandlingen kan leda till njurförbättringar över tid.⁴

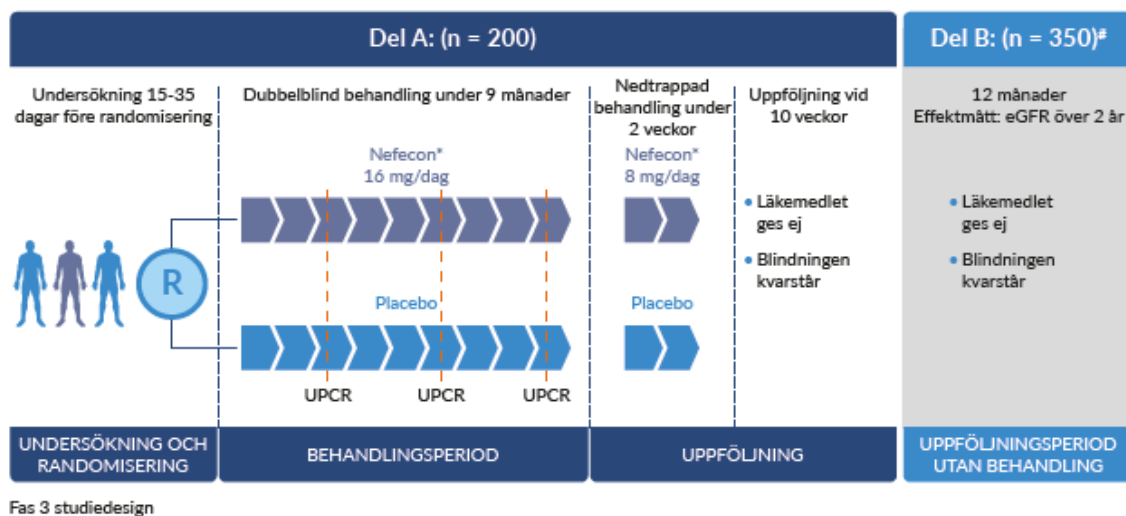
NeflgArd – fas 3

Målet med fas 3-studien är att bekräfta tidigare forskningsresultat och visa om Nefecon på längre sikt leder till minskad risk att förlora njurfunktionen och utveckla njursvikt vid IgAN.

Del A är den registreringsgrundande studie som utgör underlaget för ansökan om marknads godkännande hos FDA och EMA. Resultaten från del A som presenterades i november 2020 baseras på 199 patienter. Delresultaten visar att patienter efter nio månaders behandling fick en signifikant förbättring jämfört med placebogruppern och att behandlingen minskar risken för förlorad njurfunktion. Del B är en uppföljningsstudie för att konfirmera en långsiktig njurskyddande effekt under två år från första dosering. Data från del B väntas under 2023.

⁴ Clinical and Experimental Nephrology (2019) 23:577–588

Nefecon i 9 månader jämfördes med placebo



Källa: Calliditas årsredovisning 2020

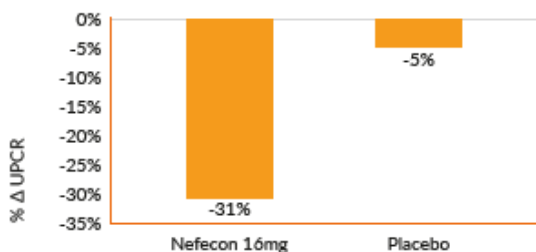
Del A i fas 3-studien uppnådde det primära effektmåttet att visa signifikant minskning av proteinuri (UPCR) efter 9 månaders behandling, och fortsatt signifikant förbättring efter 12 månader. Patienter som fick 16 mg Nefecon dagligen hade en signifikant genomsnittlig minskning av UPCR på 31% efter 9 månader, medan minskningen bara var 5% i placebogruppen, vilket ger en behandlingseffektivitet på 27% ($p=0,0005$).

Det sekundära effektmåttet som visar skillnaden i uppskattad glomerulär filtreringshastighet (eGFR) visade en behandlingsnytta på 7% ($p=0,0029$) i form av stabilisering av behandlingsgruppen medan den minskade med 7% i placebogruppen.

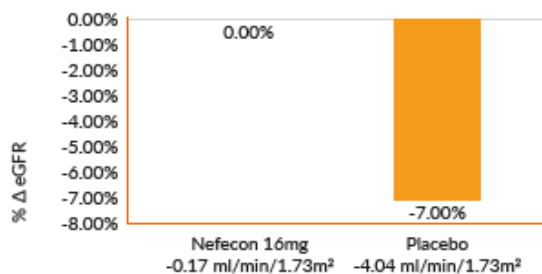
Säkerhetsdata indikerar enligt Calliditas att säkerhetsprofilen för Nefecon är i överensstämmelse men den etablerade säkerhetsprofilen för budesonid.

Signifikant förbättrad njurstatus med Nefecon

Primärt effektmått: Minskning i proteinuri



Sekundärt effektmått: Stabilisering i eGFR



Källa: Calliditas årsredovisning 2020

Data i fas 3-studien bekräftar i stort det som visades även i fas 2b-studien och var till och med aningen bättre trots att patienterna var något sjukare än i den tidigare studien. Liksom i fas 2b-studien har det funnits kommentarer om det negativa utfallet av eGFR i

placebogruppen trots optimerad RAS behandling, vilket skiljer sig från andra studier, men det är troligen inget som begränsar möjligheten till godkännande. Inga detaljer om säkerhetsdata har publicerats ännu men väntas komma från del B av studien.

NeflgArd-OLE – öppen förlängningsstudie

Calliditas har även startat en öppen förlängningsstudie av NeflgArd för att erbjuda 9 månaders behandling till patienter som slutfört NeflgArd, oavsett tidigare patientgrupp. Denna studie kommer ge ytterligare information om bland annat återbehandling av patienter. Den första patienten doserades i februari 2021.

Kommersialisering av Nefecon i egen regi i USA

Ett potentiellt godkännande och försäljning av Nefecon i USA närmar sig. Bolaget började förbereda organisation för att på egen hand sälja Nefecon på den amerikanska marknaden redan vid årsskiftet 2018/2019. Såvitt vi kan bedöma så ser det ut som att Calliditas har byggt en gedigen kommersialiseringplattform i USA med viktiga rekryteringar till nyckelpositioner.

Inför lanseringen i Europa söker Calliditas fortfarande efter en partner eftersom den europeiska marknaden är mer fragmenterad och kräver en bredare närvaro i många länder.

Den regulatoriska processen rullar på:

- Den 15 mars lämnade Calliditas in en ansökan om marknads-godkännande till FDA, den amerikanska läkemedelsmyndigheten.
- I april beviljade FDA prioriterad granskning av Nefecon och har fastställt ett måldatum (PDUFA) till den 15 september 2021.
- I maj lämnades ansökan om marknadsgodkännande i Europa in till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA.
- EMA hade sedan tidigare beviljat ett accelererat bedömningsförfarande för Nefecon baserat på att det har ett stort intresse ur folkhälsosynpunkt och Calliditas planerar för ett godkännande i EU under första kvartalet 2022.

Den kommersiella organisationen i USA

Calliditas har byggt upp en kommersiell organisation i USA inför lanseringen av Nefecon. Eftersom Nefecon är ett sär-läkemedel och populationen relativt liten, är det ett begränsat antal specialistläkare inom området njursjukdomar som bolaget behöver rikta in sig mot. Calliditas fokuserar på att hitta spetskompetens och långsiktigt bygga en organisation med hög kvalitet.

I januari 2019 rekryterades Andrew Udell till Calliditas för att leda den kommersiella organisationen i USA. Enligt information från Calliditas har Andrew tidigare framgångsrikt omvandlat forsknings-

och utvecklingsorganisationer till kommersiella bolag. Calliditas har även rekryterat erfarna specialister inom viktiga områden som Market Access och Medical Affairs med erfarenheter från organisationer som bland annat Bayer, Regeneron, Pfizer, Sanofi och MSD. Market Access är speciellt viktigt i USA med en komplex prissättnings- och rabattbaserad marknad. Medical Affairs blir en viktig länk i kommunikation med de specialistläkare som behandlar patienter med IgAN.

Utöver att bygga en kommersiell organisation har bolaget även genomfört en mängd aktiviteter för att förbereda lanseringen.

Att som första bolag att lansera en sjukdomsmodifierande behandling innebär att Calliditas bär en stor del av arbetet med att sprida kunskapen om den nya typen av behandling. Bland annat har en akademisk styrgrupp har bildats med specialister från olika medicinska kliniker runt om i USA. För att även nå ut till patienterna med kunskapen jobbar Calliditas också med patientorganisationer som har en viktig roll i spridningen av kunskap och utbildning inom IgAN.

Styrgrupp med ledande specialister på plats



Källa: Calliditas årsredovisning 2020

För att positionera Nefecon på ett optimalt sätt och bygga upp varumärket har Calliditas genomfört marknadsundersökningar med behandlande specialistläkare. Inför prissättningen av produkten har bolaget genomfört intervjuer med betalande parter och i den ekvationen ingår även de höga samhällskostnaderna för dialys och transplantation.

Försäljningsscenario för Nefecon

Vi har i vår våra antaganden för den möjliga försäljningspotentialen för Nefecon räknat in att det är den första sjukdomsmodifierande behandlingen på marknaden för IgA-nefrit och att det troligen finns både patienter och läkare som redan väntar på ett godkännande för att kunna få tillgång till behandlingen. Det ger Calliditas ett rejält försprång inom denna kategori och möjligheten att ta en rejäl andel av den kommande marknaden.

Den kommersiella organisationen i USA verkar såvitt vi kan bedöma mycket kompetent och levererar lanseringsplaner och marknadsaktiviteter inför lanseringen. Trots allt detta är det en ny typ av behandling och det kan ta tid innan det blir tydligt vilka patienter som har bäst nytta av den.

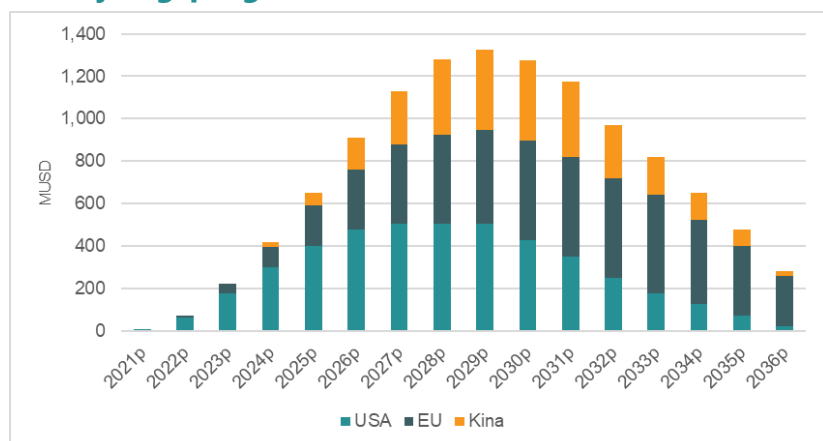
Enligt vår uppskattning kommer den effektiva organisationen i USA leverera försäljning av Nefecon redan under fjärde kvartalet i år, och med tiden sälja för ca 500 miljoner USD på den amerikanska marknaden.

I Europa kommer Calliditas att sälja Nefecon genom en kommersiell partner. Ingen information finns ännu om ett sådant partnerskap men vi antar att diskussioner pågår i det tysta. Vi räknar därför med att det försäljningen i Europa kommer starta ungefär ett år senare än USA.

I Kina kommer försäljningen skötas av Calliditas partner Everest Medicines enligt det avtal som bolagen ingick 2019. Everest är ansvariga för utvecklingen och kommersialiseringen av Nefecon i Kina, Hongkong, Macao, Taiwan och Singapore. Calliditas kommer få betalt från Everest vid vissa inte offentliggjorda milstolpar och en ”typisk” royalty på försäljningen.

Den globala försäljningen av Nefecon beräknar vi till omkring 1,3 miljarder dollar.

Försäljningsprognos för Nefecon



Exklusivitet och patent

Calliditas äger tillsammans med bolaget Kyowa Kirin en patentfamilj för den specifika formulering av budesonid som levererar den aktiva substansen budesonid till tunntarmen. Calliditas har en global licens från Kyowa Kirin mot en royalty på försäljningen av Nefecon.

Nefecon har erhållit status som sär läkemedel för behandling av IgAN i USA och i EU. Det ger bolaget möjlighet till ensamrätt på marknaden oavsett patentsituationen under sju år i USA och tio år i EU.

Utöver detta har Calliditas upprättat en studieplan för behandling av IgAN i barn. Om den planen slutförs kan bolaget få ytterligare två års ensamrätt i EU.

Konkurrerande forskningsprojekt inom IgAN

Det finns fyra konkurrerande läkemedelskandidater i kliniska fas 3-studier, varav en förväntas leverera data senare i sommar. Travers Therapeutics rapporterade tidigare i juni att fas 3-studien PROTECT med sparsentan var fullrekryterad och att effektdata väntas komma i augusti 2021. Därefter kommer data från narsoplimab, iptacopan och atrasentan under de kommande åren.

Sparsentan	Fas 3	Traverse/BMS	Angiotensin/Endotelin hämmare
Narsoplimab	Fas 3	Omeros	MASP-2 antikropp
Atrasentan	Fas 3	Chinook/AbbVie	Endotelin hämmare
Iptacopan	Fas 3	Novartis	Komplementfaktor B hämmare

Källa: GlobalData

Setanaxib för primär gallkolangit (PBC)

Genom uppköpet av det franska bolaget Genkyotex har Calliditas erhållit en plattform för att utveckla NOX-terapier samt den ledande läkemedelskandidaten setanaxib som är den första NOX-hämmaren i klinisk utveckling.

NOX-hämmare

NOX-hämmare är molekyler som hämmar enzymer i NOX-familjen. NOX-enzymerna är NADPH-oxidaser som producerar fria syreradikaler (ROS). ROS är framför allt viktiga i många cellulära signalprocesser i kroppen men obalans i systemet och överskott av ROS är kopplat till flera sjukdomsmekanismer.

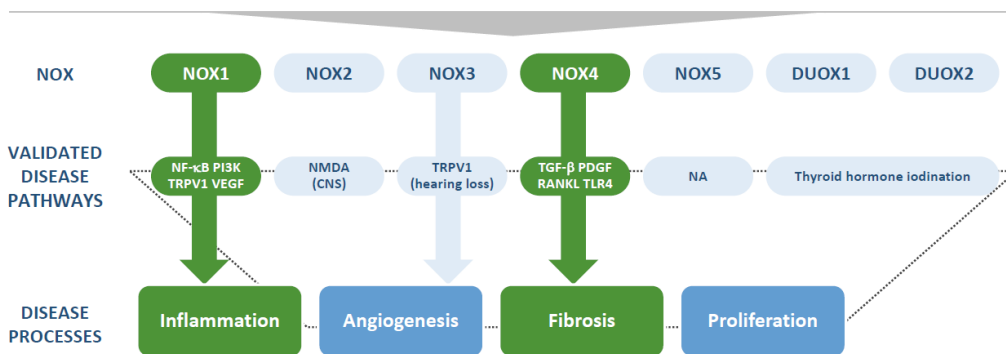
Setanaxib

Setanaxib är en selektiv hämmare av NOX1 och NOX4, till skillnad från andra mer experimentella NOX-hämmare som slår bredare och därmed får en mer ospecifik effekt. NOX1 och NOX4 är enzymer som är involverade i inflammatoriska sjukdomar. NOX1 uttrycks till största del i tarmen och NOX4 i njurceller. Setanaxib är i klinisk fas 2-utveckling för primär gallkolangit (PBC).

NOX inhibitors: pathway based medicine addressing validated disease targets

NOX stands for a group of enzymes called NADPH Oxidases

A family of **7** enzymes that amplify multiple signaling pathways



Setanaxib targets NOX1 & NOX4 to address inflammatory & fibrotic diseases

Källa: Calliditas

Primär gallkolangit (PBC)

PBC är autoimmun sjukdom som drabbar levern. Liksom i IgA-nefropati så är det kroppens egna antikroppar som blir överaktiva. I PBC är det gallgångarna inne i levern som blir attackerade och inflammerade och över tid kan det leda till leverskador s.k. leverfibros och behov av levertransplantation.

PBC är en ovanlig sjukdom och Calliditas har uppskattat att det finns ca 140 000 patienter som lever med PBC i USA.

Behandling av PBC

PBC är en kronisk sjukdom och det finns ingen behandling som botar sjukdomen, men den går att kontrollera i en stor del av patienterna. Tack vare nya behandlingar har prognosen förbättrats för många patienter, det finns dock fortfarande en stor andel patienter som inte svarar på de behandlingar som finns och ett stort medicinskt behov av sjukdomsmodifierande substanser.

De två godkända läkemedel som finns idag är ursodeoxicholsyra och obeticholsyra. Båda är gallsyranaloger som kan förbättra leverns funktion och fördröja eller i vissa fall undvika allvarliga leverskador. Ingen av dessa substanser behandlar den autoimmuna reaktionen som tros vara orsaken till PBC.

Kliniska studier med setanaxib

Fas 2-studien av setanaxib i PBC visade viktiga effektsignaler som minskad fibros och minskad leverinflammation.

Calliditas planerar att starta en registreringsgrundande kombinerad fas 2b/3-studie i tidig PBC. Fas 2b-delen av studien kommer testa två olika doser av setanaxib jämfört med placebo. Efter fas 2b delen planeras en futilitetsanalys bland annat för att bestämma vilken dos som skall ges i fas 3-delen. Rekryteringen av patienter till studien beräknas starta andra halvan av 2021. Det slutliga resultatet av studien beräknas vara klart i slutet av 2024 eller början av 2025.

Huvud- och halscancer

Setanaxib skulle även kunna ha en bra effekt i fibrotiska tumörer där andra cancerläkemedel inte är effektiva. NOX4 är överuttryckt i cancerassocierade fibroblaster (CAF) och bidrar till fibros och skyddar cancercellerna från kroppens eget immunförsvar.

Användning av setanaxib mot CAF skulle kunna minska fibrosen och göra tumören mer tillgänglig för immunonkologiterapier (IO). En experimentell studie i kombination med ett IO-läkemedel planeras och beräknas inkludera 30-40 patienter.

Andra fibrotiska sjukdomar

Eftersom fas 2-studien i PBC påvisade en tydlig antifibrotisk effekt planerar Calliditas att undersöka ytterligare möjligheter för behandling av andra fibrotiska sjukdomar med setanaxib, inte minst olika njursjukdomar. Det pågår även forskarleda kliniska studier med setanaxib i idiopatisk lungfibros och diabetisk njursjukdom.

Fibrosis: ~45% of all deaths in the developed world¹

We focus on key fibrosis markets with setanaxib

Liver fibrosis impacts 300 to 700 million people worldwide²

- 1st product in NASH to be approved based on anti-fibrotic activity in only 23% of patients
- Fibrosis drives transplants and remains the unmet medical need

Diabetic Kidney Disease develops in 20% to 40% of all diabetics⁶

- Diabetic kidney disease is the leading cause of end-stage renal disease⁴
- Affects 14% to 31% of people with type 1 diabetes after 20 years of diabetes⁵



Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) affects 3 million people worldwide³

- 2 approved products in IPF each with ~ 1 billion USD sales per year
- Pirfenidone to become generic allowing combination strategies

Immuno-oncology therapies not as effective in highly fibrotic tumors

- Cancer associated fibroblasts (CAFs) oppose immunotherapies by shielding tumors from T-cells
- Targeting CAFs with setanaxib restores response to immunotherapies

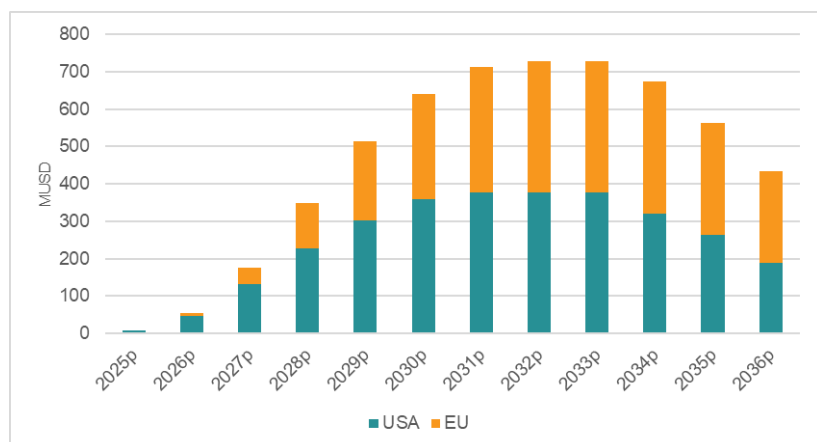
Källa: Calliditas

Försäljningsscenario för setanaxib

Försäljningsprognos

Försäljningspotentialen för setanaxib som behandling för PBC, om den kliniska fas 2b/3-studien visar att setanaxib signifikant minskar fibros och inflammation i levern, har vi estimerat till drygt 700 miljoner USD.

Skulle setanaxib visa att den kan förbättra effektiviteten av immuno-terapier i olika cancersjukdomar finns det en stor ytterligare försäljningspotential. Immunoterapi används idag, eller testas i kliniska försök, i majoriteten av alla cancersjukdomar. Marknaden för immunonkologi värderades av GlobalData till 24 miljarder dollar 2019.⁵ En stor marknad innebär även stor konkurrens, i december 2020 pågick 4 822 kliniska försök inom immunonkologi, många av dessa är kombinationer av olika verkningsmekanismer.⁶



⁵ Thematic Research: Immuno-Oncology, GlobalData, March 2021

⁶ Thematic Research: Immuno-Oncology, GlobalData, March 2021

Exklusivitet och patent

Genkyotex har tre patentfamiljer som täcker olika aspekter av setanaxib. De täcker molekylerna, vissa behandlingsmetoder och specifikt cancersjukdomar. För andra NOX-hämmare i bolagets portfölj finns det ytterligare sju patentfamiljer.

Patenten som täcker molekylerna beräknas enligt Calliditas sträcka sig till 2028 och 2029, utan eventuella förlängningar. Om Calliditas uppfyller olika regulatoriska krav kan patenterna förlängas upp till 5 år på vissa marknader.

Budenofalk för Autoimmun hepatit

Budenofalk innehåller samma aktiva substans som Nefecon, men i en annan formulering. Budenofalk är godkänd för behandling av autoimmun hepatit (AIH) i flera europeiska länder. Den är dessutom godkänd för Crohns sjukdom och mikroskopisk kolit. I USA finns det ännu inget godkännande för Budenofalk.

Calliditas har licensierat in rättigheterna för att utveckla och sälja Budenofalk i USA, med vissa begränsningar utanför leversjukdomar, från Dr. Falk Pharma.

Godkännandet för Budenofalk i Europa är baserat på en stor randomiserad och kontrollerad studie på patienter med AIH. Calliditas planerar för ett utvecklingsprogram i USA och har diskuterat med FDA under 2020, men behöver fortsätta den dialogen.

På grund av att det inte finns en utvecklingsplan för Budenofalk i USA har vi valt att inte göra en värdering av det projektet i det här läget, vilket inte betyder att vi inte tror att det har en betydande potential framöver.

Finansiell diskussion och värdering

Med ett möjligt marknadsgodkännande om ca 3 månader tycker vi att det finns rejält med marginal i priset på bolaget. Nefecon står för majoriteten av bolagets värde i vår modell, men det finns mer värden i portföljen som vi inte har inkluderat i värderingen. Det finns förstås fortfarande en risk att Nefecon inte blir godkänt och då försvinner en stor del av värdet medan bolaget har kostnader för en marknadsorganisation i USA.

Calliditas är först till marknaden med en sjukdomsmodifierande behandling av IgAN, vilket är en fördel när det gäller möjligheten att ta en stor andel av marknaden. Det finns även nackdelar med att vara först då bolaget får bära sig en stor del av arbetet med att utbilda specialister och intresseorganisationer, vilket så klart drar en hel del kostnader. Efterföljande bolag kan till viss del dra nytta av den redan upparbetade kunskapen när de kommer till marknaden, men kommer då konkurrera med en redan etablerad produkt.

Värderingen för setanaxib är betydligt lägre än för Nefecon först och främst baserat på att risken är högre och det är längre tid till marknad. Informationen om storleken på marknaden och vilka patienter som kommer behandlas är ännu inte lika väldefinierat och vi har därmed varit mer konservativa i våra antaganden.

Summering av antagna projektvärden

Projekt	Utvecklingsfas	Sannolikhet	Pris per patient och år (USD)	Toppförsäljning (MUSD)	Lanseringsår	Riskjusterat värde (MSEK)	Värde per aktie (SEK)
Nefecon	Godkännande	86%(i)/54%(ii)	50,000	1,327	2021	12,313	247
Setanaxib	Fas 2a avslutad	35%(iii)	50,000	729	2015	1,699	34
Kassa						867	17
Summa						14,879	298

(i) Sannolikheten för godkännande i USA och EU där ansökan om marknadsgodkännande är inlämnad

(ii) Sannolikheten i Kina där fas 3-studier pågår

(iii) Medelsannolikheten för fas 2 och 3

Vi värderar hela bolaget till 14,9 miljarder kronor vilket motsvarar 298 kr/aktie. Vi bedömer att ungefär 250 patienter i USA kan få tillgång till Nefecon redan i år och att det skulle generera en försäljning på 11 miljarder dollar för 2021.

För Nefecon har vi antagit ett konservativt scenario där 20% av patienterna som är i riskzonen att utveckla kronisk njursvikt kommer få behandlingen. Calliditas har guidat till ett prisintervall på 55 000 - 85 000 USD per patient och år i USA. Vi antar att priset hamnar i mitten av det intervallet och med de rabatter som appliceras har vi antagit ett nettopris på 50 000 USD. För EU och Kina antar vi en prisrabatt på 35% respektive 80% jämfört med USA. Vi har använt en riskjustering på 86% sannolikhet för att Nefecon ska godkännas i USA och i EU, och 54% för Kina, baserat på statistiska sannolikheter för

godkännande av autoimmuna läkemedel.⁷ I övrigt har vi antagit att Calliditas får behålla 30% av försäljningen i EU och 10% av försäljningen i Kina.

Vid värderingen av setanaxib har vi antagit egen försäljning i USA och i via partner i Europa. Vi har också antagit en marknadsandel på 20%, och samma pris som för Nefecon, dvs 50 000 USD per patient och år.

Möjliga orsaker till sämre utveckling för aktien

Även om Nefecon har visat goda effekter i fas 3-studien väntar vi fortfarande på data som visar både effekt och säkerhet över längre tid. Ett eventuellt accelererat godkännande i september behöver sedan följas upp med slutgiltiga data från den fullständiga fas 3-studien, och är därmed ingen garanti för att FDA ger ett slutgiltigt godkännande i nästa steg.

Värdet på bolaget framöver kommer utöver förväntansvärdet på framtida projekt även styras av den faktiska försäljningsutvecklingen för Nefecon och huruvida upptaget av produkten på marknaden följer det förväntade.

Värdet för setanaxib är baserat på försäljningsstart runt 2025 enligt den planerade fas 2b/3-studien, eventuella förseningar av den studien kommer påverka värdet av bolaget.

⁷ Clinical Development Success Rates 2006-2015, BIO Industry Analysis (2016)

Antaganden vid nuvärdesberäkning av F&U-portfölj⁸

Nuvärdesberäkning av Nefecon för IgA-nefropati

	2021p	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p
USA												
IgAN prevalens		140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000
Patienter berättigade till behandling	40%	56,000	56,000	56,000	56,000	56,000	56,000	56,000	56,000	56,000	56,000	56,000
Patienter behandlade med Nefecon												
Marknadsandel, patienter		0.45%	2.5%	7%	12%	16%	19%	20%	20%	20%	17%	14%
Patienter som behandlas med Nefecon		252	1,400	3,920	6,720	8,960	10,640	11,200	11,200	11,200	9,520	7,840
Nefecon försäljning (MUSD)												
Pris per patient och år		50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000
Följsamhet		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Nefecon försäljning USA		11	63	176	302	403	479	504	504	504	428	353
EBIT Nefecon	75%	9	47	132	227	302	359	378	378	378	321	265
Europa												
IgAN prevalens		200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000
Patienter berättigade till behandling	40%	80,000	80,000	80,000	80,000	80,000	80,000	80,000	80,000	80,000	80,000	80,000
Patienter behandlade med Nefecon												
Marknadsandel, patienter			0.45%	2.0%	4.0%	8.0%	12.0%	16.0%	18.0%	19.0%	20.0%	20.0%
Patienter som behandlas med Nefecon			360	1,600	3,200	6,400	9,600	12,800	14,400	15,200	16,000	16,000
Nefecon försäljning (MUSD)												
Pris per patient och år		32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500
Följsamhet		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Nefecon försäljning (MUSD)			11	47	94	187	281	374	421	445	468	468
Royalties på försäljning (MUSD)	30%		3	14	28	56	84	112	126	133	140	140
Kina												
Diagnostiserad IgAN		700,000	700,000	700,000	700,000	700,000	700,000	700,000	700,000	700,000	700,000	700,000
Patienter berättigade till behandling	40%	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000
Patienter behandlade med Nefecon												
Marknadsandel, patienter				1.0%	2.5%	6.0%	10.0%	14.0%	15.0%	15%	14%	10%
Patienter som behandlas med Nefecon				2,800	7,000	16,800	28,000	39,200	42,000	42,000	39,200	28,000
Nefecon försäljning (MUSD)												
Pris per patient och år				10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
Följsamhet				90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Nefecon försäljning (MUSD)				25	63	151	252	353	378	378	353	252
Royalties på försäljning (MUSD)	10%			3	6	15	25	35	38	38	35	25
Forskningskostnader		-15	-15									
Lanseringskostnader		-22	-22	-17	-12	-6						
Riskjusterad EBIT Nefecon (MUSD)		-30	6	109	209	306	389	435	453	460	417	367
Diskonterat resultat efter skatt (MSEK)		-234	36	563	980	1,306	1,512	1,536	1,453	1,342	1,107	886
rNPV (MSEK)		12,313										
rNPV/aktie (SEK)		247										

Nuvärdesberäkning av setanaxib för gallkolangit (PBC)

⁸ Tabellerna ovan visar bara data till 2032, men beräkningarna är inkluderar försäljning till 2036.

	2021p	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p
USA												
PBC prevalens		140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000
Patienter berättigade till behandling	30%	42,000	42,000	42,000	42,000	42,000	42,000	42,000	42,000	42,000	42,000	42,000
Patienter behandlade med setanaxib												
<i>Marknadsandel, patienter</i>												
Patienter som behandlas med setanaxib		0	0	0	0	189	1,050	2,940	5,040	6,720	7,980	8,400
setanaxib försäljning (MUSD)												
Pris per patient och år		50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000
Följsamhet		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
setanaxib försäljning USA		0	0	0	0	9	47	132	227	302	359	378
EBIT setanaxib	75%	0	0	0	0	6	35	99	170	227	269	284
Europa												
PBC prevalens		200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000	200,000
Patienter berättigade till behandling	30%	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000	60,000
Patienter behandlade med setanaxib												
<i>Marknadsandel, patienter</i>												
Patienter som behandlas med setanaxib			0	0	0	0	270	1,500	4,200	7,200	9,600	11,400
setanaxib försäljning (MUSD)												
Pris per patient och år		32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500	32,500
Följsamhet		90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
setanaxib försäljning (MUSD)		0	0	0	0	8	44	123	211	281	333	351
Royalties på försäljning (MUSD)	30%		0	0	0	0	2	13	37	63	84	100
Riskjusterade intäkter (MUSD)		0	0	0	0	2	13	39	72	101	124	134
Forskningskostnader		-15	-15	-15	-15	-15						
Lanseringskostnader				-5	-15	-15	-10	-5				
Riskjusterad EBIT setanaxib (MUSD)		-15	-15	-20	-30	-28	3	34	72	101	124	134
Riskjusterad EBIT setanaxib (MSEK)		-124	-124	-165	-248	-229	27	284	598	838	1,022	1,109
Resultat efter skatt (MSEK)		-124	-124	-165	-248	-229	21	225	475	666	812	880
Diskonterat resultat efter skatt (MSEK)		-118	-107	-130	-178	-149	13	121	232	296	328	324
rNPV (MSEK)		1,699										
rNPV/aktie (SEK)		34										

Disclaimer

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

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

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

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

Ansvarig analytiker:

Katarina Jansson