

Stark start på lansering

Första försäljningssiffror överstiger förväntan

Bonesupports antibiotika-laddade bengraft Cerament G har fått en stark start på lanseringen i USA. Produkten nådde en försäljning på 14 MSEK under fjärde kvartalet, något över vår förväntan på 9 MSEK. Med ett försäljningspris kring 5 600 USD per ingrepp innebär det att produkten användes på ca 200 patienter.

Kommersialiseringen inleddes i slutet av oktober och för närvarande utvärderas Cerament G av ledande ortopedier, så kallade key opinion leaders, som avgör produktens framtid på de listor som sjukhusens inköpsorganisationerna ska hålla sig till. Bonesupport rapporterar att mottagandet har varit positivt och att inga misslyckade ingrepp har rapporterats.

Ledningen avstår prognos efter stark inledning

Bonesupports ledning betonar i rapporten att lanseringen befinner sig i ett tidigt skede, ett så kallat STOP-GO läge, och att det ännu inte går att dra slutsatser om upptaget på den amerikanska marknaden. Detta utvärderande skede kan utsträcka sig över mellan ett par veckor och flera månader innan Cerament G får en plats i behandling av beninfektioner.

Vi ser ledningens försiktiga kommentarer om den närmaste framtiden för Cerament G i Nordamerika som rimliga mot bakgrund av den trögrörlighet och konkurrens som präglar ortopedisk kirurgi. Vi är ändå uppmuntrade av de första signalerna och höjer prognosen för Cerament G i USA i år till 110 MSEK, 20 MSEK högre än tidigare antagande.

Resultatet i Q4 något under förväntan

Förlusten under Q4 ökade något jämfört med närmast föregående kvartal. En stark bruttomarginal på 91,5 procent räckte inte till för att parera en rad effekter på försäljningskostnaderna. Vi väljer ändå att behålla resultatprognoserna för 2024–25 med ett scenario om break-even för bolaget under andra halvåret 2023.

Avvaktande läge, begränsad potential för aktien

Bonesupport-aktien handlas välförtjänt på all-time-high inför en kommande omsvängning till lönsamhet. På längre sikt hägrar flera stora marknader för Cerament G. Vi blickar in på en normaliserad lönsamhet under 2026 och konstaterar att aktien handlas på ett nuvärdesberäknat P/E 51. För att se ett större kurslyft behöver vi anta en snabbare penetration på den amerikanska marknaden men av respekt för den konkurrens som råder väljer vi att behålla ett mer konservativt scenario. I detta scenario ser vi ett motiverat värde på 95 kronor (89).

Bonesupport

Analyskommentar

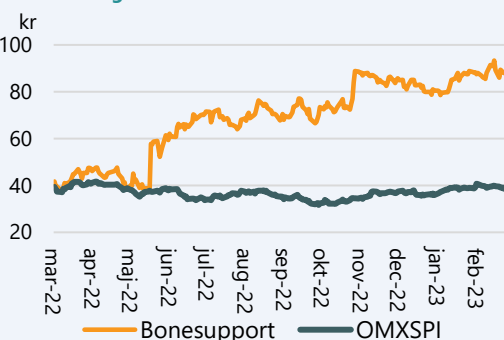
Datum 28 februari 2023
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Medicinteknik
Styrelseordförande Lennart Johansson
Vd Emil Billbäck
Noteringsår 2017
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker BONEX
Aktiekurs 89 kr
Antal aktier (utspätt) 65,6
Börsvärde, mkr 5 835
Likvida medel 22p, mkr 195

Webbplats www.bonesupport.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2021	2022	2023p	2024p
Omsättning	213	329	499	704
EBIT	-81	-65	-4	88
Nettoresultat	-86	-68	-6	80
Vinst per aktie	-1,3 kr	-1,1 kr	-0,1 kr	1,2 kr
Omsättningsstillväxt	18%	54%	-55%	61%
Rörelsemarginal	neg	neg	-0,9%	12,4%
Likvida medel	206	201	185	235
Nyemission	0	0	0	0
P/E-tal	neg	neg	neg	76
P/S-tal	28,3	18,3	12,1	8,6

Källa: Bolaget, Analysguiden

Cerament G söker plats på listorna

Efter FDA:s godkännande i maj av Cerament G för behandling av beninfektioner (osteomyelit) har Bonesupport lanserat en kampanj för att successivt nå ut till kirurgiska ortopedier i USA. Cerament G, som är ett gentamicin-laddat keramiskt implantat eller bengraft, har den stora fördelen av att vara klassat som Breakthrough Technology av FDA och har också tilldelats en särskild kod av det amerikanska federala sjukvårdssystemet, CMS, för att ortopedier ska få ersättning av amerikanska staten när produkten används, så kallad New Technology Add-On Payment (NTAP).

Dessa komponenter borgar för att produkten kan få ett starkt upptag i USA, världens största ortopedimarknad. Första ingreppet med Cerament G utfördes i slutet av oktober vid Sinai Hospital i Baltimore av den ortopediska kirurgen Janet D Conway, en så kallad key opinion leader (KOL), som har inflytande över hur andra ortopedier uppfattar nya behandlingar.

I sin specialistroll är Janet D Conway också en konsult till Bonesupport och ett par andra ortopedibolag. Detta borgar för att det kirurgiska ingreppet med Cerament G utförs av en skicklig och erfaren ortoped, vilket minskar risken för misstag. Troligen har Conway haft möjlighet att bekanta sig med Cerament G i god tid i förväg. Ett negativt utfall av ett Cerament-implantat i detta tidiga skede av lanseringen vore ett allvarligt bakslag och därför väljer ortopedibolag ofta att i lanseringsskedet inrikta sig på att etablera kontakt med de mest erfarna ortopederna.

Utvärdering kan pågå i flera månader

Under denna inledande fas utvärderar KOLs om Cerament G bidrar till patientnyttan och i vilka typer av beninfektioner som produkten lämpar sig bäst. På basis av detta underlag kan sjukhusadministrationen sedan fatta beslut om när och hur Cerament G ska inkluderas på de listor som styr inköpet av medicinsk-tekniskt material.

Ledningen uppger i sin rapport att denna STOP-GO fas kan pågå i allt från några veckor till flera månader. Vid utgången av fjärde kvartalet hade bl. a sjukhuskedjorna, Cleveland Clinic och Baylor Scott & White, redan satt upp Cerament G på listan över godkända antibiotika-implantat vid operation på beninfektioner.

Äldre teknologi dominerar dagens behandling

Behandling av beninfektioner innebär vanligtvis debridering (avlägsnande av infekterade rester och implantat), antibiotikabehandling och hantering av döda skelettytor (osteonekros). En bakteriell film kan skapas över skadan och begränsar antibiotikans möjlighet att via blodcirkulationen utifrån tränga in i såret och avdöda infektionen.

Dagens behandling domineras av att patienten får systemisk behandling i form av antibiotika-tabletter men biofilmen minskar effektiviteten hos denna systemiska behandling. Därför ökar kontinuerligt intresset för lokalt applicerade antibiotika-laddade bengraft inom ortopedi. Att kombinera lokal och systemisk antibiotika har visat förbättring av utrotningen av infektion i djurmodeller jämfört med endast systemisk antibiotika.

Ytterligare en viktig komponent vid lokal behandling är de bengrafter eller implantat som placeras i de döda skelettutrymmen som bildas vid beninfektion. Dessa bengrafter ska stimulera att ytan återerövrats av levande skelettvävnad.

Den bärare med antibiotika som har funnits längst på marknaden är polymetylmetaakrylat (PMMA), ett plastmaterial som ortopederna själva blandar till med mix av antibiotika. PMMA har flera begränsningar, bland annat att frisättningen av den ditlagda antibiotikan avtar snabbt när produkten är applicerad i skadan samt att PMMA inte resorberas av skelettet. PMMA-implantatet måste därför vanligtvis opereras bort när beninfektionen är läkt, vilket riskerar att på nytt infektera skadan och är förknippat med nya kostnader.

Cerament G har den stora fördelen att huvudkomponenten, kalciumsulfat, bryts ned i kroppen inom ett par månader, samt att den andra komponenten, hydroxylapatit, blir kvar och underlättar återväxt av skelettvävnad, så kallad osteokonduktion. Denna behandling beskrivs som en enstegs-behandling i motsats till PMMA, som kan fordra minst två ingrepp.

Stor marknad öppnar sig för Cerament

Vi uppskattar sjukhusens kostnad för varje Cerament G-ingrepp till ca 5 600 USD, något högre än den genomsnittliga NTAP på 4 930 USD som CMS, Center for Medicare and Medicaid Services, har slagit fast. Dividerat på försäljningen under fjärde kvartalet blir det ca 200 behandlingar utförda under ca 9 veckor. Vi räknar med att under 2023 kommer totalt 1 950 ingrepp med Cerament G att utföras på en marknad som årligen i USA uppgår till 50 000 ingrepp för behandling av beninfektion. Inom en femårsperiod bör Ceraments marknadsandel kunna närma sig 20 procent, men vi tror att hastigheten i denna omställning inom ortopedi inte ska överskattas.

Utöver denna marknad hägrar den ännu större marknaden för prevention av beninfektion i samband med benskada, t ex vid trauma. Bolaget avser att under tredje kvartalet i år lämna in ansökan om utökat godkännande för denna indikation och kan i bästa fall få ett utökat godkännande under slutet av 2024. Vi uppskattar trauma-indikationen till nära det dubbla av marknaden för behandling av beninfektion.

Vårt antagande om en försäljning 2025 på 380 MSEK motsvarar 6 100 behandlingar och inkluderar en mindre effekt av ett godkännande för Cerament G inom traumakirurgi.

Konkurrenter till Cerament G

Med tanke på de många nackdelarna med PMMA har Cerament G goda förutsättningar att erövra stora marknadsandelar inom behandling av beninfektioner. Det finns redan ett stort utbud av produkter baserade på kalciumfosfat och kalciumsulfat, liknande Cerament G, men Bonesupports framgångar bygger i hög utsträckning på noggrann dokumentation. Vi uppfattar ett par konkurrenter som också strävar efter dokumentation, t ex STIMULAN, ett keramiskt bengraft som tillverkas av det brittiska ortopedibolaget Biocomposites. Bland

andra produkter med antibiotika-laddat kalciumsulfat märks Osteoset T från Stryker och Prodense från Wright Medical, som bör ha större marknadsandelar än STIMULAN.

STIMULAN fick 2014 en uppdaterad 510(k) premarket approval hos FDA som så kallad bone void filler i samma kategori som Cerament BVF. Produkten har i efterhand börjat användas som bärare av antibiotika men vi kan inte hitta ett FDA-godkännande för direkt behandling av osteomyelit (beninfektion). Omblandningen med antibiotika sker på ortopedens eget ansvar, vilket gör att proceduren är ett off-label-förfarande. Vi uppskattar Stimulans marknadsandel i USA till ensiffrig. Produktens största marknader är Indien och Kina. Största produkterna i denna klass i USA är Osteoset och Prodense.

I detta sammanhang är värt att tillägga att alla lokala bengraft med antibiotika är tilläggsbehandlingar av beninfektion där systemisk antibiotika, tabletter i första hand, utgör grundbulten. Det stora genombrottet vore om lokal behandling skulle godkännas som primär behandling, men denna utveckling ligger flera år fram i tiden.

STIMULAN utgörs av ett kalciumsulfat-matrix men utan tillägg av hydroxylapatit, alltså en annorlunda lösning jämfört med Cerament G. Blandningen med antibiotika görs i förväg, så kallad off-the-shelf, med möjlighet att tillsätta tre olika antibiotika: gentamicin, tobramycin och vancomycin. Biocomposites marknadsför detta 'off-label' som en möjlighet till en individualiserad patientplan jämfört med Cerament G, som kommer med färdigblandad dosstyrka av gentamicin.

Biocomposites är ett riskkapital-ägt bolag med säte i UK och samarbetar med olika distributörer runtom i världen, bland annat Zimmer-Biomet i USA och NuVasive i Tyskland. Biocomposites uppger på sin hemsida att bolagets produkter, i första hand SIMULAN och genex, används i över 120 000 ingrepp per år varav STIMULAN har uppgetts vara mer än 50 000. Vår grova uppskattning är att upp till 10 000 av dessa ingrepp görs i USA, men troligen inom fler områden än endast behandling av beninfektion.

Det är svårt att kontrollera dessa uppgifter eftersom Biocomposites inte lämnar publika räkenskaper, men bolaget verkar vara en större aktör än Bonesupport i dagsläget. Vi uppskattar att Cerament totalt användes vid ca 18–19 000 kirurgiska ingrepp i godkända marknader under 2022.

STIMULAN-studie nyligen presenterad

Samma ortoped som utförde det första ingreppet med Cerament G, Janet D Conway, var huvudförfattare till en artikel som nyligen beskrev användning av STIMULAN på skador med kronisk infektion på långa ben, i första hand smalben (tibial infections). Artikeln visar ett lyckosamt utfall på ett litet antal speciellt utvalda patienter, där antibiotika-laddat STIMULAN injicerats i en enstegs-procedur. Tobramycin och vancomycin blandades i förväg men någon individuell dosplan verkar inte förekommit på dessa patienter.¹

Alla 14 patienter som fullföljde studien blev botade från den kroniska beninfektionen och inga ytterligare ingrepp behövde utföras.

¹ Conway et al, Strategies in Trauma and Limb Reconstruction (2022); Volume 17 Issue 2 (May–August 2022)

Författarna noterar att om PMMA-kulor hade använts skulle ett andra ingrepp med avlägsnande av PMMA-rester kunnat vara nödvändigt. En vanlig återinfektionsgrad i denna typ av patienter med PMMA-kulor uppges vara ca 13 procent, men ännu högre tal upp till 40 procent har rapporterats i äldre litteratur.

Annan konkurrent inom trauma

Biocomposites produkt för traumabehandling, genex, skiljer sig från STIMULAN. Genex utgörs av en 50–50 blandning av kalciumsulfat och tri-kalciumfosfat. Blandningen påminner om Cerament, som utgörs till 60 procent av kalciumsulfat och 40 procent av hydroxyapatit, ett annat namn för en vanlig form av kalciumfosfat. Olika former av kalciumfosfat har olika biologiska egenskaper men i båda fallen fungerar de som ett slags ställning för återväxt skelettvävnad medan kalciumsulfat försvinner vävnaden inom ett par månader.

Biocomposites argumenterar för att tri-kalciumfosfat försvinner från skadan efter ca 12 månader. Bolagets marknadsföring framställer därför denna komponent som en bättre lösning än Bonesupports hydroxyapatit, som inte försvinner ur kroppen under denna period. Vår uppfattning är dock att Bonesupports omfattande dokumentation från kliniska studier motsäger Biocomposites argument och validerar såväl förmågan att skapa återväxt av ben som den utdragna frisättningen av lokal antibiotika.

USA-dominerat fjärde kvartal

Bonesupports resultat för fjärde kvartalet 2022 minskade till -19 MSEK jämfört med kvartalet före då förlusten var 13 MSEK. Under fjärde kvartalet 2021 var förlusten 22 MSEK och utfallet i Q4 rubbar inte vår tro på att Bonesupport ska nå lönsamhet under andra halvan av innevarande år.

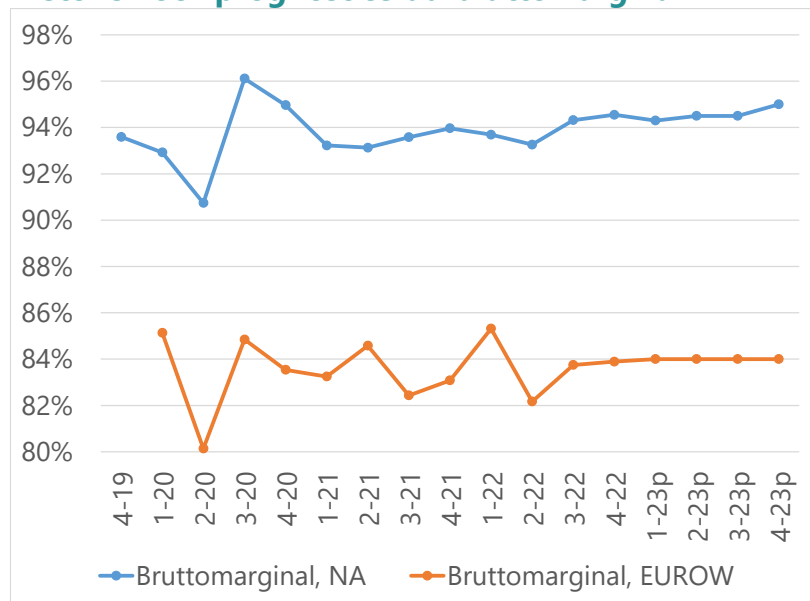
Mot bakgrund av den starka bruttomarginalen, som ökade till en rekordnotering på 91,5 procent, var utfallet marginellt sämre än förväntat. Ett antal faktorer, som valutaomräkning och engångskostnad, bidrog till kostnadsökningen. Det starka utfallet för bruttomarginalen bör vara drivet både av Cerament G i USA men också av USD-förstärkning, eftersom mycket bolagets tillverkningskostnader ligger i Europa.

Försäljningen på koncernnivå var i grova drag i nivå med våra förväntningar men utfallet i EUROW var något svavare medan USA stod för en positiv överraskning. EUROW-tillväxten i lokal valuta var 9 procent och ledningen beskriver en europeisk marknad som fortsätter att brottas med långa vårdköer i sviterna efter corona-pandemin.

Den positiva tendensen som observerades i EUROW i tredje kvartalet höll alltså inte i sig i fjärde kvartalet. Bolaget rapporterar om brist på personal inom ortopedivården. Vi noterar också att stora delar av sjuksköterskorna i Storbritannien, en viktig marknad för Bonesupport, inledde strejker i december. Såvitt vi förstår fortsätter strejkerna inom National Health Services under första kvartalet i år.

Den tyska marknaden utvecklades också svagt och bolaget genomför en omstrukturering av försäljningsorganisationen.

Historisk och prognosticerad bruttomarginal



Bolagets rapporter, Analysguidens prognoser

Geografisk fördelning av försäljning

(MSEK)	2021	2022	2023p	2024p	2025p
Koncernförsäljning	213	329	499	704	964
<i>tillväxt</i>	18%	54%	52%	41%	37%
Nordamerika	122	217	370	540	770
<i>tillväxt</i>	22%	78%	71%	46%	43%
<i>varav Cerament G</i>		14,5	110	210	380
EUROW	91	112	129	164	194
<i>tillväxt</i>	12%	23%	15%	27%	18%
<i>varav Cerament G&V</i>	79	98	112	148	177
<i>varav nyckelmarknader</i>	75	90	103	135	164
<i>tillväxt</i>	8%	20%	14%	31%	21%

Analysguidens antaganden

Överraskande redovisningsändring i Q4

En faktor som överraskade i rapporten för det fjärde kvartalet var den redovisning som bolaget har av försäljningskommissioner till sina distributörer i USA. Posten har omdefinierats från Försäljningskommission till Försäljningskommission och avgifter. Denna post har konstant legat på 30–31 procent under tidigare kvartal men i fjärde kvartalet ökade nivån till 38,3 procent av försäljningen i USA. Vår bild var att denna nivå inte skulle förändras av lanseringen av Cerament G i USA men denna utgångspunkt verkar ha varit felaktig. I siffran har från fjärde kvartalet inkluderats mer en omfattande definition av kommissionen, t ex som frakt, kreditkortsavgifter och GPO-avgifter, som tidigare ingick i försäljningskostnader. Nettot av denna förändring påverkar dock inte totalkostnaden.

Försäljningskostnaderna exklusive kommissioner ökade i måttlig takt. Vi uppskattar ökningen till cirka 20 procent, vilket stärker bilden av en skalbar affärsmodell i USA.

Kursuppgång bevarar hög värdering

Vi anser att värderingen av Bonesupport bör basera sig på den vinst som bolaget kan uppvisa 2026–27 när nuvarande mycket goda tillväxt sannolikt växlar ned. Denna kalkyl blir förstås osäker och beror till stor del på hur Cerament G tas emot i Nordamerika, men vi tror inte bolaget längre klarar sitt mål om en försäljningstillväxt på 40 procent någon gång kring 2025–26. Denna konservativa syn på Bonesupports tillväxtmöjligheter är präglad av att ortopedi är en konkurrensutsatt marknad, som brukar vara långsam att ta till sig nya metoder, en syn som bekräftas av Ceraments utveckling i EUROW. Till detta kommer att Bonesupport i många nischer konkurrerar med stora ortopedibolag med omfattande resurser för marknadsföring.

I denna rapport gör vi inga större förändringar av vårt scenario fram till 2025 då vi tror att bolaget kan nå en EBIT-marginal på 15 procent. Däremot ser vi en möjlighet för bolaget att expandera marginalen även bortom detta årtal eftersom det godkännande som bolaget har fått i USA är starkt. Det som återstår i EU är bland annat att lyckas med de två stora studier som pågår, SOLARIO och CONVICTION, som kan ha potential att påverka det konservativa behandlingsmönster som dominerar vid prevention av beninfektion.

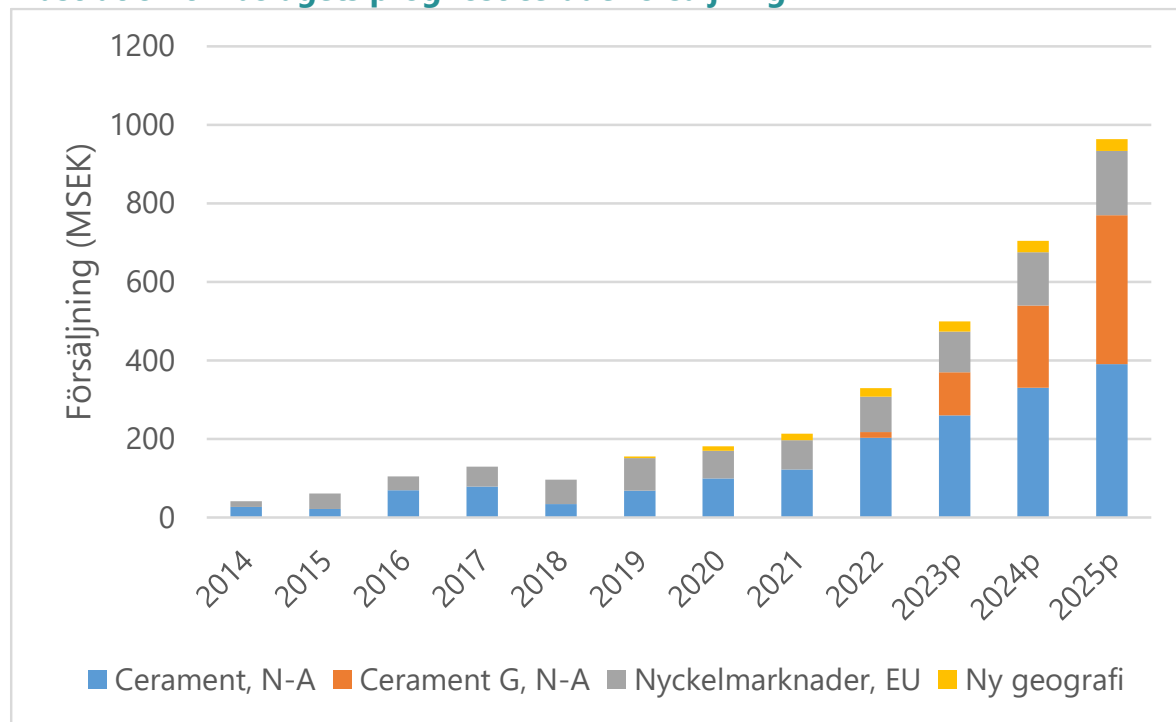
Om vi extrapolerar en EBIT-marginal på 17 procent på en försäljningsökning på 30 procent år 2026 når vi en VPA det år året på 2,6 SEK. Aktien skulle därmed handlas på ett P/E – tal på 35 vilket sedan vi anser bör nuvärdesberäknas med ett avkastningskrav på 10 procent. Då stiger P/E – talet till 51 och aktien ser inte längre köpvärd ut. Vi fortsätter att se Bonesupport som ett möjligt uppköpsobjekt på grund av bolagets starka bruttomarginal. Räknat på bruttomarginalen, handlas bolaget på en EV /gross profit på 4,7.

I ett mer optimistiskt scenario, där produkten godkänns för traumaindikationen under 2024 och under en treårsperiod når en marknadsandel på 10 procent inom trauma, samt närmar sig 20 procent för behandling av beninfektion ser vi på nytt tydlig uppsida.

Resultaträkning (Mkr)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023p	2024p	2025p
Nettoomsättning	105	129	97	156	181	213	329	499	704	964
<i>Tillväxt, %</i>	69%	24%	-25%	61%	16%	18%	54%	52%	41%	37%
Kostnad sålda varor	-16	-17	-15	-20	-19	-23	-31	-41	-52	-67
Bruttoresultat	88	112	82	136	162	190	298	458	652	896
Administrationskostnader	-61	-58	-58	-43	-45	-44	-73	-65	-68	
Totala försäljningskostnader	-80	-93	-133	-160	-155	-178	-241	-344	-439	
FoU-kostnader	-38	-61	-66	-69	-58	-53	-53	-54	-57	
Övriga rörelseintäkter	7	5	9	11	-2	-6	-6	-2	-2	
Resultat före avskrivningar (ebitda)	-87	-98	-168	-126	-97	-80	-64	-3	89	
Avskrivningar	-2	-1	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	
Rörelseresultat (ebit)	-89	-99	-174	-158	-99	-81	-65	-4	88	145
<i>Ebit-marginal, %</i>								-0,9%	12,4%	15,0%
Extraordinära poster				-11						
Ebit exkl. extraordinära poster	-89	-99	-174	-147	-99	-81	-65	-4	88	145
Finansnetto	-21	-28	0	0	0	-1	0	0	1	1
Resultat före skatt	-110	-127	-175	-158	-99	-82	-65	-4	89	146
Skatter	-1	-1	-2	-3	-2	-4	-3	-2	-9	-27
<i>Skattesats, %</i>							-5%	-46%	10%	19%
Nettoresultat	-110	-128	-176	-161	-101	-86	-68	-6	80	119
Vinst per aktie, full utspädning (SEK)			-3,46	-3,10	-1,72	-1,34	-1,04	-0,10	1,22	1,81
Antal aktier, full utspädning (mln)			51,8	52,0	59,1	65,6	65,6	65,6	65,6	65,6

Illustration till bolagets prognosticerade försäljning



ANALYSGUIDENS PROGNOSE

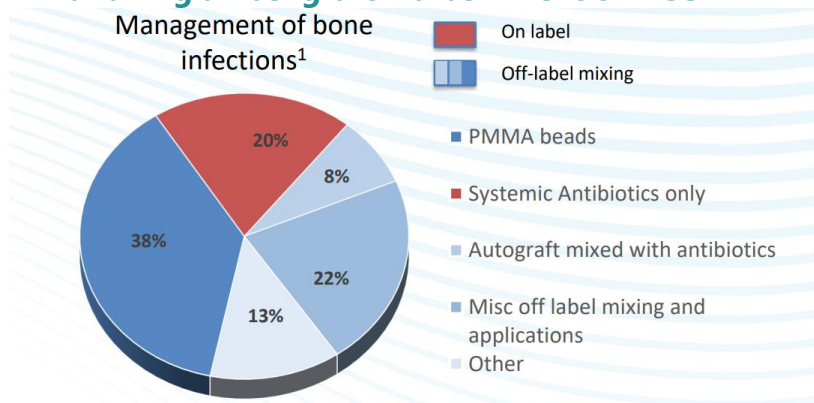
Appendix - Beninfektion i extremiteter

Cerament G är godkänt i USA för användning i samband med kirurgiskt ingrepp vid behandling av osteomyelit (beninfektion) i skelettets extremiteter, såsom smal- och lårben, nyckelben, fötter, armar och händer. Det kirurgiska ingreppet består i regel av att den infekterade benytan rengörs och att döda delar skärs bort, vartefter antibiotikaladdat Cerament G appliceras och operationssåret stängs. En beninfektion kan drabba patienten av många olika anledningar, till exempel:

- Efter dålig läkning av en benlagning eller -kirurgi,
- Hos diabetiker, i synnerhet vid såriga fötter,
- Vid byte av konstgjord höftled,
- I samband med infektioner i blodbanan,
- Vid insättning av implantat, t ex skruvar eller plattor,
- I samband med traumatiska skador som öppna benbrott.

Enligt Bonesupport görs varje år i USA ca 50 000 ingrepp för att bota beninfektioner där bengrafter som Cerament G kan komma i fråga. Cirka hälften av dessa beror på dålig läkning av tidigare frakturer. Utöver det kirurgiska ingreppet utgörs själva stommen i behandlingen av systemisk antibiotika, alltså antibiotika som tillförs med tablett eller intravenöst.

Användning av bengraft vid beninfektion i USA



Källa: Bonesupport

Det lokalt applicerade antibiotika-laddade bengraftet kan ses som ett extra tillägg för att ytterligare minska risken för ny infektion. Dagens riktlinjer för behandling av beninfektion rekommenderar användning av systemisk antibiotika (on label i diagrammet ovan), men inga tydliga riktlinjer finns för om lokal antibiotika ska ges, trots att kliniska studier pekar mot att lokal antibiotika kan förbättra läkning av beninfektion. Mycket av behandling sker off-label, det vill säga utan att uttryckligt godkännande av regulatorisk myndighet (se diagram ovan).

PMMA dominerar vid lokal tilläggsbehandling

Ortopedi-marknaden beskrivs ofta som en av de mer konservativa disciplinerna inom läkarvetenskap. Trots att olika former av tillägg med lokal behandling har funnits tillgängliga under en längre tid har denna praxis, så vitt vi förstår, inte tagits upp i de riktlinjer som ortopedi-föreningar och -akademier ger ut. I dagsläget skulle vi beskriva

denna marknad som outvecklad och utan att stora förändringar har gjorts sedan 1990-talet.

Det vanligaste tillägget av lokal behandling för beninfektion är så kallade PMMA-kulor. PMMA står för polymetyl metakrylat, ett akryl-material som efter härdning i patients kropp övergår till en plexiglas-liknande struktur. PMMA används vid flera olika ortopediprocedurer och ortopederna är van att använda produkten. Vid behandling av beninfektion malar läkaren själv ned antibiotika i PMMA-pulvret, som sedan blandas till med vatten till kulor och appliceras i patientens benskada.

Efter att ha placerat kulorna vid platsen för beninfektionen ger kulorna ifrån sig antibiotika under de 6–8 veckor som behandlingen pågår och efter denna procedur bortopereras kulorna. Detta gör att PMMA-kulorna betecknas som en tvåstegsprocedur medan Cerament G efter att ha applicerats på det infekterade benet sitter kvar och över tiden integreras i skelettet, alltså en enstegsprocedur, vilket är en avgörande fördel för Cerament G. Tvåstegsproceduren med PMMA motiveras av att kulorna över tiden inte resorberas av skelettet och kan utgöra en källa till förnyad infektion samt att exponering av låga halter antibiotika över längre perioder än 6–8 veckor kan öka risken för antibiotika-resistens, ett stort problem i modern sjukvård.

Ibland måste platsen för kulorna fyllas med ett resorberbart ben- eller autograft, t ex Cerament Bone Void Filler eller en benbit från patientens egen höftkam (autograft). Då utsätts patienten för ytterligare ett ingrepp när infektionen är läkt och proceduren övergår då till tre- eller fyrstegsprocedur. Om proceduren misslyckas kan amputation vara sista utvägen.

Andra syntetiska bärare av lokal antibiotika

Utöver PMMA märks också användning av andra kalciumsulfatblandningar, liknande Cerament, som bärare av antibiotika för lokal applikation. Det brittiska bolaget Biocomposites säljer STIMULAN, som fick 510k-godkännande redan 2015. STIMULAN skiljer sig från Cerament G genom att den inte innehåller antibiotika i förpackningen utan måste blandas med antibiotikan inför ingreppet, vilket är ett off-label förfarande som FDA inte har godkänt. STIMULAN kan blandas med tre olika antibiotika: gentamicin, vancomycin och tobramycin.

Vi antar att STIMULAN utgör en del av den paj motsvarande 22 procent av marknaden för behandling av beninfektion, som kallas Misc Off Label Mixing i diagrammet ovan. STIMULAN bygger på att använda kalciumsulfat som bärare av antibiotika, där läkaren själv blandar i antibiotikan. Kalciumsulfat är också huvudsaklig beståndsdel i Cerament G tillsammans med hydroxylapatit (60–40), en blandning som tillåter att produkten resorberas av skelettet på ett bättre sätt än rent kalciumsulfat.

Minskad risk för återinfektion

I det material som Bonesupport lämnade till FDA visade data på 163 patienter behandlade med Cerament G att återinfektion i benet uppträdde i endast 4–5 procent av fallen efter minst två år av uppföljning. Denna data jämfördes i FDA-ansökan med data från redan utförda studier på PMMA-kulor, som visade en återinfektion på 13 procent av

fallen. I jämförelsen med PMMA-kulor nedan noterar vi att dessa patienter gick igenom upp till tre olika procedurer, alltså en trestegsoperation, en betydligt mer kostsam procedur, som i sig bär på ökad risk för återinfektion. Bonesupport kan dock inte inkludera denna data i Ceraments produktbeskrivning eftersom den inte lever upp till FDA:s krav för hur studier ska se ut när olika behandlingar jämförs.

Låg nivå återinfektion med Cerament G

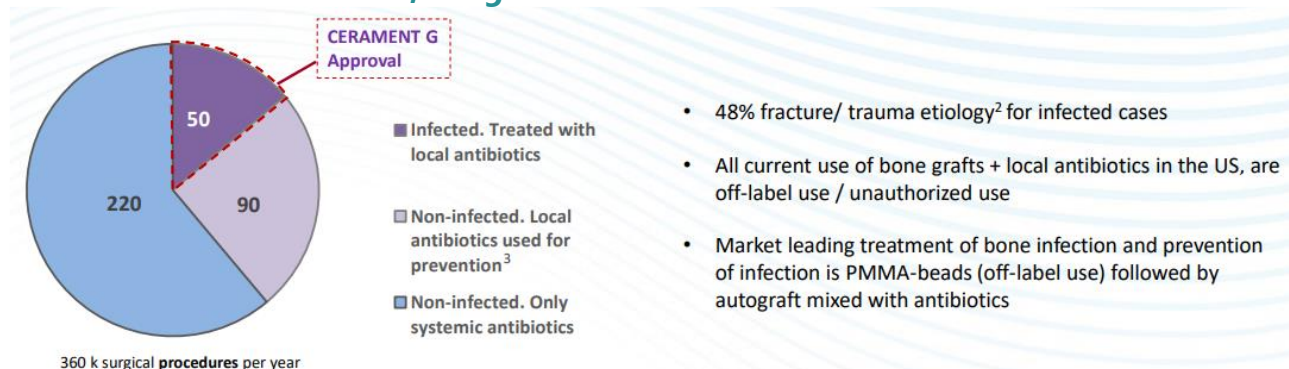
	CERAMENT G	PMMA beads + Autograft	Only systemic antibiotics	Autograft mix with antibiotics	Calcium Sulphate mixed with antibiotics
Study ref.	(1,2,3)	(4,5,6)	(7,8,9,10)		(11,12)
Number of patients (in ref studies)	163	503	302	No data	215
Reinfection %	4.0 – 5.5%	13.3 – 17.0%	10.0 – 40.0%	No data	9.1 -20.0%
Number of procedures	1	3	2	No data	1-2 ¹³

Källa: Bonesupport

Marknad på USD 280m i första skede

Cerament G är godkänt som komplement vid behandling av beninfektion (osteomyelit). Denna marknad är värd ca 280 miljoner dollar, baserad på bolagets uppgift att 50 000 ortopediska ingrepp görs varje år för att avlägsna beninfektion varje år. 48 procent av dessa infektioner är relaterade till svåra benbrott och trauma. Den andra halvan utgörs av bland annat ingrepp mot fotsår hos diabetiker, en marknad där bolagets BVF-produkter redan säljer. En faktor att ha i bakhuvudet är att denna marknad tillgodoses av flera typer av antibiotika och att gentamicin inte alltid är ortopedens val.

Total amerikansk marknad, bengraft med antibiotika



CERAMENT G addressing a 780¹ mUSD market opportunity

Källa: Bonesupport kapitalmarknadsdag 2022

Med gällande NTAP och bolagets omfattande kliniska dokumentation räknar vi med att Cerament har potential långsiktigt uppnå 20–30 procent marknadsandel inom detta segment men att en del av denna marknad kommer att vara fortsatt priskänslig och föredra de billigare grafter som PMMA-kulor erbjuder eller det kalciumsulfat-baserade STIMULAN, som tillverkas av Biocomposites och säljs i USA i samarbete med ZimmerBiomet.

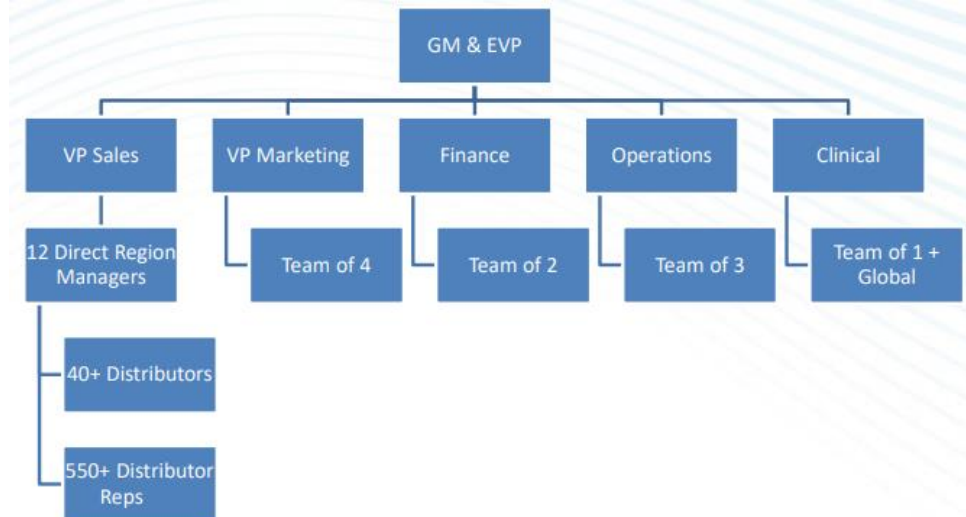
Stora möjligheter även bortom första skede

En ännu större potential för Cerament G ligger sannolikt bortom denna första indikation som FDA-godkännandet i maj öppnade. Bolaget visar i sitt diagram ovan att 90 000 ingrepp genomförs på sjukhus varje år där lokala antibiotika ingår som en förebyggande del vid lagning av svåra benbrott, t ex trauma. Ett benbrott benämns trauma när brottet går genom huden och skapar ett öppet sår. Risken för infektion är betydligt större när såret är öppet och därför används lokal antibiotikabehandling som ett komplement till den vanliga, systemiska antibiotikan oftare när trauma uppstår.

I diagrammet ovan utgår vi från att många av de fall som ingår i de 90 000 icke-infekterade ingreppen är trauma. Bonesupport avser att ansöka om ett godkännande för förebyggande behandling vid trauma under 2023 och ett godkännande kan i bästa fall komma under 2024. Vid ett godkännande öppnas alltså en marknad som är dubbelt så stor som den initiala mot kronisk beninfektion. Bonesupport uppskattar det sammanlagda värdet för dessa marknader till 780 miljoner USD.

Med tanke på att priset för Cerament G i Europa varierar mellan 2 000 och 4 000 EUR måste bolagets listpris i USA 5 600 dollar anses som ett starkt pris, men inte oväntat högt. Av dessa 5 600 dollar ersätter alltså Center for Medicaid & Medicare services 4 920 dollar, närmare 90 procent. I sammanhanget kan också nämnas att Cerament BVF uppskattningsvis kostar 2 600 USD per ortopediskt ingrepp i USA.

Bonesupports existerande amerikanska organisation



Källa: Bonesupport CMD, 2022

Utbyggnad av marknadsorganisation

Under bolagets kapitalmarknadsdag förra veckan lade Bonesupports ledning upp en karta för den nära förestående lanseringen av Cerament G på den amerikanska marknaden. Bolagets USA-chef Mike Roth, som tillträdde under 2020, beskrev bolagets situation som en unik möjlighet att lansera marknads första enstegs-graft med färdigblandad antibiotika. I en marknadsundersökning utförd i USA uppgav 92 procent av ortopederna att det skulle föredra en enstegs-procedur, något som dagens antibiotika-laddade grafter inte klarar.

Bolagets kommersiella strategi i USA bygger på två ben. Dels en distributionsmodell som bolaget inte äger där man tecknat avtal med mer än 40 olika medicintekniska distributörer, avtal som backas upp av bolagets 12 regionala försäljningschefer. Sedan 2018 har bolaget mer än fördubblat antalet distributörer på den amerikanska marknaden. Någon linjärt förhållande mellan antal distributörer och försäljning råder inte eftersom ett par distributörer dominerar kraftigt över andra.

En marknadsorganisation uppbyggd på en plattform av externa distributörer är en vanlig lösning även för större ortopedibolaget i USA. Bolagets tidigare partner i USA, ZimmerBiomet, har också ett nätverk av regionala och nationella distributörer som sköter distributionen av bolagets produktportfölj. Trots ZimmerBiomet's marknadstäckning valde Bonesupport att avveckla avtalet under 2018–19.

Andel av försäljningen går till distributörer

Den mest påtagliga skillnaden mot andra kommersiella plattformar byggda på distributöravtal är sannolikt den höga ersättning, ca 35 procent av nettoförsäljning, som Bonesupport betalar sina distributörer. Denna bonusnivå överstiger tydligt den genomsnittliga nivå som säljare i distributionsledet kan räkna med och skapar ett starkt incitament.

Det andra benet i Bonesupports kommersiella strategi i USA utgörs av bolagets kontrakt med fyra stora General Purchasing Organizations (GPO). En GPO verkar genom att ta över ansvaret för inköp till sjukhusen och har därigenom ett avgörande inflytande över de inköpsbeslut som t ex ortopediska klinker beslutar om. På Bonesupports kapitalmarknadsdag framkom att två viktiga GPOs, Healthtrust och Premier, har inkluderat Cerament G i de kontrakt som skrivits med Bonesupport. Healthtrust och Premier ansvarar tillsammans för inköp åt ca 4 000 amerikanska sjukhus som nu får tillgång till Cerament G under fjärde kvartalet.

Bonesupports tolv regionala säljansvariga fungerar som stöd även i relationen till en GPO.

Studie visar fortsatt låg återinfektion

I september meddelade Bonesupport att brittiska ortopederna publicerat en uppföljande studie som visar på fortsatt låg grad av återinfektion hos 100 utvalda patienter som behandlats med Cerament G. Studien bedrevs vid Bonesupports referenscenter vid Oxford University, Nuffield Orthopedic Center, och baserade sig på långtidsuppföljningar som även låg till grund för den dokumentation som FDA efterfrågade för att godkänna Cerament G.²

Studien startade redan 2013 och valde under perioden 2013–15 ut 100 patienter klassade som typ III (78 patienter) och IV (22 patienter) på Cierny-Mader-skalan för kronisk beninfektion. I en första rapport från studien som publicerades 2016 visade författarna att återinfektionsgraden efter i genomsnitt 19 månaders uppföljning var 4 procent (fyra patienter) räknat på det ursprungliga antalet patienter.

² McNally et al, Bone Joint J 2022;104-B (9):1095–1100.

I uppföljningen som presenterades i september i år hade ytterligare två infektioner inträffat, vilket resulterade i en återinfektionsgrad på 6 procent räknat på de ursprungliga 100 patienterna, varav fem hade hunnit avlida under studiens gång. Patienterna hade då följts i genomsnitt under sex år, en lång uppföljningstid som stärker produktens säkerhetsprofil. Denna långtidsdata anses viktig för att bolaget ska övertyga den majoritet av sjukhus som fortfarande väljer så kallade autografter, benbitar från patienter, för att fylla benskador efter infektioner.

Negativa biverkningar av behandling var sällsynta, enligt författarna. Bland de komplikationer som rapporterades under behandling nämns sex fall (sex procent) av ”Cerament leakage”, att produkten spritt sig utanför själva såret. Ingen av dessa patienter råkade ut för återinfektion.

Enligt artikeln från 2016 har andra studier med antibiotika-laddade kalciumsulfat rapporterat betydligt högre nivåer av sårläckage, 15–32 procent av patienterna.³ Dessutom nämns att tre nya frakturer uppkom vid stället för lagningen under en ettårsperiod efter ingreppet, händelser som kopplades till hög belastning.

Olika uppgifter om konkurrerande preparat

Eftersom McNally-studien inte var randomiserad, det vill säga inte innehöll en kontrollgrupp, är det svårt att veta exakt hur imponerande den låga siffran för återinfektion är. I artikeln hänvisas till historiska data för PMMA-kulor, en alternativ teknologi, på mellan 10–45 procent. En potentiell källa till positiv bias är att studien bedrevs av kirurger som fungerar som referens för Bonesupport och därigenom kan antas ha större erfarenhet av enstegsbehandling med Cerament än den genomsnittliga ortopedkirurgen.

Det är också värt att notera att Ceraments nuvarande forskningschef, Michael Diefenbeck, var medförfattare i utvärderingen som publicerades 2016. I den artikeln diskuterade författarna olika förklaringar till den ovanligt låga återinfektionsgraden, 4 procent. Författarna skriver att samma ortopedi-center i en tidigare studie på 195 patienter uppnådde 9,3 procents återinfektionsgrad med tobramycin-laddat kalciumsulfat, alltså lägre än det historiska intervall som brukar anges för återinfektion efter behandling av kronisk osteomyelit.

Vi konkluderar att siffrorna 4 och 6 procents återinfektionsgrad, oavsett metodologi, ger Bonesupport ytterligare stöd i arbetet med att övertyga de konservativa ortopedi-center som fortfarande inte använder Cerament G, bland annat för att de anser att dokumentationen av produkten är otillräcklig.

Låg grad av återinfektion i ny metaanalys

Frågan om hur resultatet i McNally-studien ska jämföras med andra studier blir också aktuell efter den metaanalys, en sammanslagning av flera redan genomförda studier, som presenterades tidigare i år⁴. Studien kombinerade resultat från 16 studier på behandling av kronisk beninfektion med gentamicin- och tobramycin-laddade

³ McNally et al, Bone Joint J 2016;98-B:1289–96.

⁴ Shi et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2022) 17:104

kalciumsulfat. Studien visade på en eradikeringsgrad på 92 procent, alltså 8 procents återinfektionsrisk.

Artikeln innehåller flera kinesiska studier men ingen av de Cerament-studier som har presenterats. De 16 olika studierna utfördes under perioden 2000–2021 och inkluderade totalt 717 patienter. Sju av studierna är utförda i Kina och verkar då bestå av en kombination av gentamicin- och vancomycin-laddat kalciumsulfat, vilket är en produkt som inte har spridning utanför Kina. Denna metaanalys ger därför ett något svårtolkat intryck utom i de fall där endast tobramycin används, bland annat den studie som McNally refererade till i 2016 års Cerament-analys.

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

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg