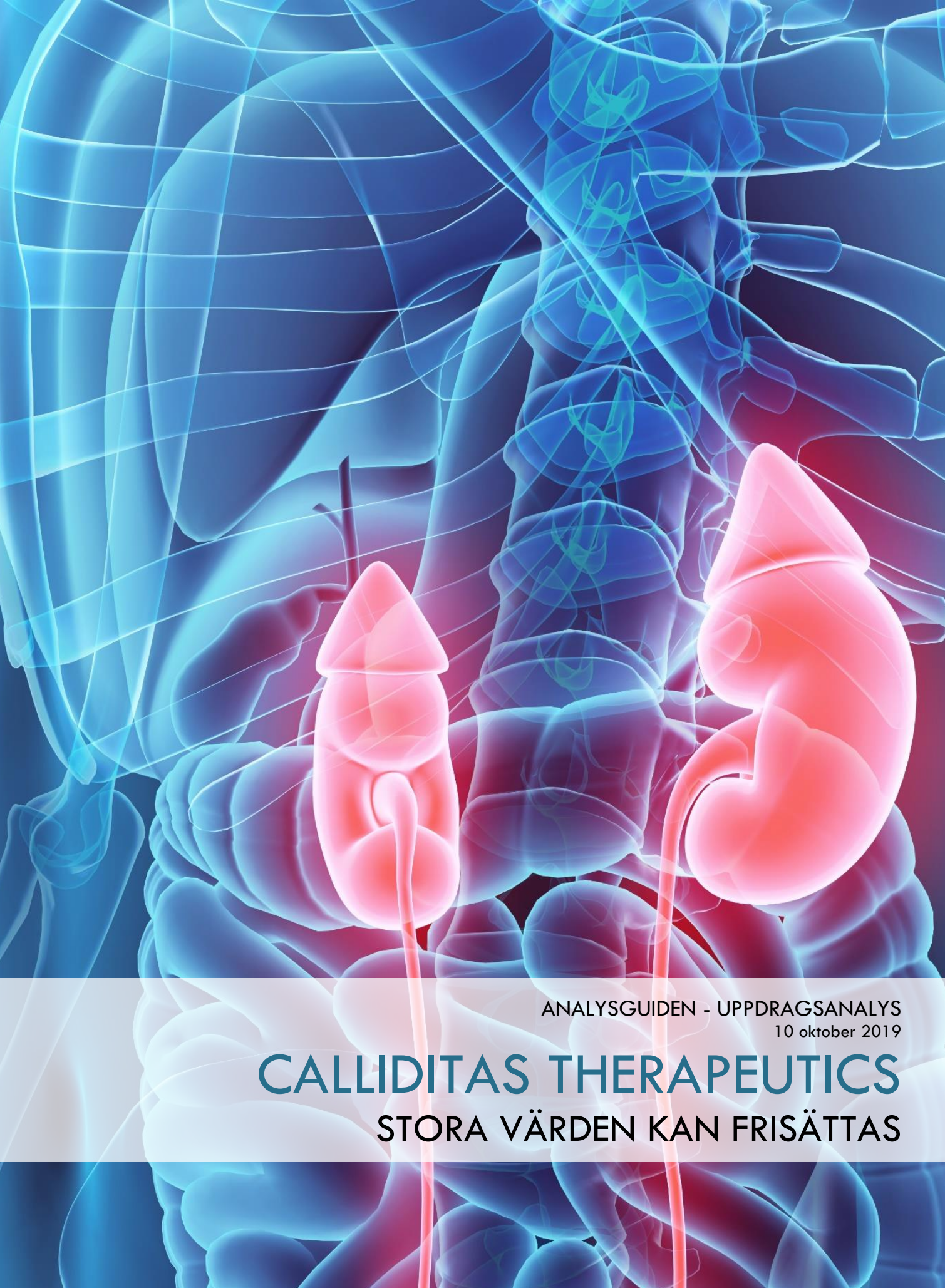




ANALYSGUIDEN - UPPDRAGSANALYS
10 oktober 2019

CALLIDITAS THERAPEUTICS

STORA VÄRDEN KAN FRISÄTTAS

Innehåll

Stora värden kan frisättas	3
Temperatur	4
Ledning och styrelse	4
Ägare	4
Finansiell ställning	4
Potential	4
Risk	4
Om bolaget	5
Historik	6
Kronisk inflammation som långsamt förstör njurarna	7
"Vanlig" sällsynt sjukdom	8
... i synnerhet i Asien	8
Njurbiopsi krävs för diagnos	9
Dyster prognos på lång sikt	9
Blodtryckssänkare förstahandsbehandling för riskgrupp	9
Systemiska steroider "nödlösning" med tydliga biverkningar	10
Nefecon - behandlar sjukdomen vid källan	10
Den aktiva substansen är väl känd	10
Förlängd och riktad frisättning talar för fördelar	10
Formuleringspatent, och sär läkemedelsklassificering i EU och USA, skyddar	11
Lovande kliniska resultat	12
Krav på långa studier har historiskt hämmat utvecklingen	13
Calliditas forskning drivande bakom nya riktlinjer	14
FDA har öppnat dörren för accelererat godkännande	14
Avgörande studie pågår	14
Tidiga resultat kan räcka för att ansöka om accelererat godkännande	15
Rekrytering tycks följa plan	16
Bra förutsättningar att klara FDA:s ribba	16
Ytterligare studier planeras för att stärka evidens och bredda användning	17
Väg till marknad	17
Viktigt steg i affärsutveckling har redan tagits	18
Potentiella konkurrenter finns, men klinisk evidens är bristfällig	18
Inlicensierat projekt förkortar utveckling i ny indikation	20
Autoimmun hepatit passar väl in i nischstrategi	20
Goda kliniska resultat	20
Möjligheter i Primär gallkolangit svårbedömda	21
Nefecon har blockbusterpotential	22
Vi antar en målpopulation på cirka 180 000 på nyckelmarknader	23

Flera faktorer talar för fördelaktig prissättning.....	24
...och en försäljningspotential över en miljard USD	25
Budenofalk kan nå lukrativ nischposition.....	26
Stark finansiell ställning	27
Värderingsansats	27
Värderingsantaganden för Nefecon	27
Värderingsantaganden för Budenofalk	28
Sammanfattning värdering	29
Låg värdering i förhållande till utvecklingsfas.....	29
Ägare och ledning	31
Stark ägarbas.....	31
Ledande befattningshavare.....	31
Verkställande direktör	31
Ordförande	31
Disclaimer	32

Stora värden kan frisättas

Calliditas har en ledarställning inom utvecklingen av en behandling av njursjukdomen IgA-nefropati. Vi hyser goda förhoppningar om framgång i den pågående fas III-studien. Starka finanser ger muskler att nå värde drivande milstolpar.



Calliditas Therapeutics utvecklar läkemedel för behandling av nischindikationer inom autoimmuna sjukdomar. Fokus ligger på IgA-nefropati (Bergers sjukdom), en kronisk njursjukdom som utvecklas långsamt och som i uppmot hälften av fallen leder till

terminal njursvikt. Bolagets ledande produktkandidat Nefecon är en ny formulering av en välkänd immunhämmande steroidbehandling som dels möjliggör riktad verkan mot sjukdomens källa, immunceller i tunntarmen, och dels ger relativt begränsad påverkan på övriga kroppen. Det senare är inte minst viktigt vid kroniska sjukdomar.

För närvarande pågår en fas III-studie. I fas IIb-studien gav behandling med Nefecon signifikant effekt avseende såväl minskad proteinuri (proteinutsöndring i urinen) som att motverka försämring av njurfunktion. Då FDA har godkänt proteinuri som ett tidigt mått på klinisk effekt finns det bra förutsättningar att ansöka om accelererat marknadsgodkännande efter att ungefär halva studien har genomförts (andra halvåret 2020), om tidigare resultat upprepas. Hittills har bolaget följt den kommunicerade tidplanen mer än väl. Vi räknar med att bolaget inom kort kan rapportera att de första 200 patienterna har rekryterats, en viktig milstolpe för att hålla önskad takt. Brist på effektiva och säkra behandlingar för IgA-nefropati betyder att konkurrensen är begränsad. Det kan ge Calliditas ett försprång åtminstone de första åren efter lansering. Även om cirka 200 000 i Europa är drabbade klassas IgA-nefropati som en sällsynt sjukdom i Väst vilket möjliggör en hög prissättning för Nefecon och en potentiell försäljning om mer än en miljard USD.

Vi beräknar att bolaget har en kassa på närmare 800 MSEK vilket ger rimliga förutsättningar att ta sig an USA-marknaden på egen hand. För övriga marknader är planen att hitta samarbetspartners och redan har ett licensavtal träffats avseende den kinesiska marknaden. Om fas III-studien går enligt plan ser vi Calliditas som en uppköpskandidat på 1–2 års sikt. Vi ser en stor potential och beräknar ett riskjusterat motiverat värde på 131 kronor i ett basscenario.

Utfall och prognoser, basscenario

MSEK	2017	2018	2019P	2020P
Nettoomsättning	0	0	138	0
Rörelseresultat	-85	-133	-114	-294
Vinst per aktie, kronor	neg.	neg.	neg.	neg.
Nettokassa	57	647	732	438

Källa: Calliditas Therapeutics (utfall) och Carlsquare (prognoser).

Datum: 10 oktober 2019
Analytiker: Niklas Elmhammer, Carlsquare (tidigare Jarl Securities)

Företagsnamn: Calliditas Therapeutics AB
Lista: Nasdaq Stockholm Mid Cap
Vd: Renée Aguiar-Lucander
Styrelseordförande: Elmar Schnee
Marknadsvärde: 2 071 MSEK
Senast: 53,5 kronor
Kort om Calliditas Therapeutics: Calliditas Therapeutics utvecklar särskilda läkemedel för behandling av autoimmuna sjukdomar baserade på nya formuleringar av budesonid, en välkänd immunhämmande behandling. Bolagets ledande kandidat är Nefecon för behandling av den kroniska njursjukdomen IgA-nefropati. Nefecon har lovande data i ryggen och en fas III-studie pågår. Målsättningen är att lämna in en ansökan om accelererat godkännande i USA i början av 2021.

Möjligheter och styrkor: Vi bedömer att Calliditas ligger i frontlinjen i utvecklingen av en godkänd behandling av IgA-nefropati, ett område där det finns ett stor medicinskt behov av effektiva och säkra läkemedel.

Upplägget av fas III-studien är fördelaktigt då det till stora delar påminner om den framgångsrika fas IIa-studien. Förutsättningarna för ett accelererat godkännande i USA bedömer vi är goda.

Calliditas har starka finanser och det finns goda möjligheter till nya intäkter från befintliga och potentiella tillkommande samarbeten de närmaste åren.

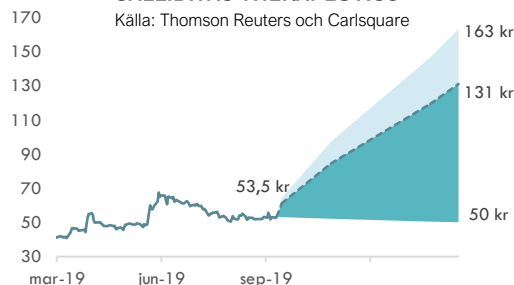
Risker och svagheter: Bolaget är tydligt beroende av ett projekt, Nefecon inom IgA-nefropati.

Den återstående kliniska utvecklingen och kommersialiseringen av Nefecon kan ta längre tid och bli mer kostsam än vad vi räknar med i dagsläget.

Värdering: Bear Bas Bull
50 kr 131 kr 163 kr

CALLIDITAS THERAPEUTICS

Källa: Thomson Reuters och Carlsquare



Temperatur

Ledning och styrelse



Calliditas ledningsgrupp har en lång erfarenhet av operationell verksamhet och investeringar i Life Science-sektorn liksom klinisk utveckling. Det finns gedigen internationell erfarenhet i styrelsen.

Ledningen bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betygssättningen är ledningens erfarenhet, branschvana, företagsledarkompetens, förtroende hos aktiemarknaden och tidigare genomförda prestationer.

Ägare



Ägarlistan domineras av välrenommerade institutionella ägare som Industrifonden. Det finns även ett tydligt internationellt inslag i ägarbild.

Ägarna bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betyget är ägarnas tidigare agerande i det aktuella bolaget, deras finansiella styrka, deras representation i styrelsen samt tidigare resultat av investeringar i liknande företag eller branscher. Långsiktighet och ansvarstagande gentemot mindre aktieägare är också väsentliga kriterier.

Finansiell ställning



Den finansiella ställningen har stärkts under 2019 via en riktad nyemission om 210 MSEK och en förskottsbetalning på 138 MSEK från Everest Medicines. Vi beräknar att kassan uppgick till strax under 800 MSEK per den 30 september 2019. Det finns goda möjligheter till ytterligare intäkter från partnersamarbeten de närmaste åren.

Den finansiella ställningen bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. I detta beslutsriterium tas hänsyn till bolagets lönsamhet, dess finansiella situation, framtida investeringsåtaganden och andra ekonomiska åtaganden, eventuella övervärden respektive undervärden i balansräkningen samt andra faktorer som påverkar bolagets finansiella ställning.

Potential



Resultat från tidigare kliniska studier ger tillförsikt inför den pågående fas III-studien med Nefecon i IgA-nefropati. Vi bedömer att Nefecon är det mest välpositionerade projektet inom denna indikation med bäst klinisk evidens. Vi bedömer att Calliditas är lägre värderat än bolag i motsvarande utvecklingsfas.

Bolagets potential bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Avgörande för betyget är storleken på bolagets potential i form av ökad vinst i förhållande till hur bolagets aktiekurs värderas i dag. Avgörande är också på vilken marknad företaget verkar och dess framtidsutsikter på denna marknad och lönsamhet. Ett bolag kan få högt betyg även om tillväxutsikterna är låga, förutsatt att aktiens värdering i dag är ännu lägre än utsikterna. På samma sätt kan en högt värderad aktie anses ha hög potential givet att dess tillväxtförutsättningar inte fullt ut redovisas i aktiekursen.

Risk



Calliditas har ännu inget godkänt läkemedel på marknaden. Bolaget är mycket beroende av ett projekt. Den pågående fas III-studien är förknippad med sedvanliga kliniska risker. Den kliniska utvecklingen och efterföljande kommersialisering kan ta längre tid och bli mer kostsam än vad vi räknar med.

Risken bedöms efter en tiogradig skala, där betyg 1 är lågt och betyg 10 är högt. Risken är en sammantagen bedömning av alla de risker som ett företag kan utsättas för och som kan komma att påverka aktiekursen. Betyget grundas på en sammantagen bedömning av företagets allmänna risknivå, aktiens värdering, bolagets konkurrenssituation och bedömning av framtida omvärldshändelser som kan komma att påverka bolaget.



Om bolaget

Calliditas Therapeutics AB (publ) (Calliditas eller Bolaget) utvecklar läkemedel i nischsjukdomar där det finns ett betydande medicinskt behov av nya behandlingar. Strategin är även att helt eller delvis delta i kommersialiseringen av utvecklade produkter. Bolaget har två produktkandidater: (i) Nefecon som är en patenterad och egenutvecklad formulering för fördröjd och förlängd frisättning av den aktiva substansen budesonid, (ii) Budenofalk 3 mg som har inlicensierats från det tyska bolaget Dr Falk Pharma och som är en annan kapselformulering av budesonid. Budesonid är en så kallad glukokortikoid och är en antiinflammatorisk behandling som idag används exempelvis mot astma och inflammatorisk tarmsjukdom.

Bolagets längst utvecklade projekt är Nefecon för behandling av den inflammatoriska njursjukdomen IgA-nefropati och är sär läkemedelsklassificerad i USA och Europa. För närvarande pågår en fas III-studie med den primära målsättningen att reducera proteinuri, det vill säga protein i urinen, som är en surrogatmarkör för klinisk effekt vid behandling av njursjukdom. IgA-nefropati är en kronisk autoimmun sjukdom som medför gradvis försämrad njurfunktion och som i uppmot 50 procent av fallen leder till terminal njursvikt efter 10–20 år. I dagsläget finns det inga godkända läkemedel specifikt för behandling av denna sjukdom. Åtminstone 4 per 10 000 är drabbade i USA och Europa, vilket motsvarar minst 130 000 respektive 200 000 patienter. I Asien är IgA-nefropati vanligare.

Utformningen av fas III-studien bygger på en framgångsrik fas IIb-studie där behandling med Nefecon under nio månader ledde till en statistiskt signifikant (30 procent) nedgång i proteinuri jämfört med placebo och att försämring av njurfunktion kunde hejdas. Behandlingen var generellt väl tolererad. Målet är att upprepa dessa resultat i en konfirmerande fas III-studie i 360 patienter. Planen är att göra en avläsning efter att 200 patienter har fått behandling (andra halvåret 2020) och därefter ansöka om ett accelererat respektive preliminärt godkännande hos de amerikanska och europeiska läkemedelsverken.

Calliditas utreder även möjligheterna att utveckla Nefecon eller Budenofalk 3 mg för autoimmun hepatit och/eller primär gallkolangit, som är sällsynta autoimmuna sjukdomar som drabbar levern.

Historik

Calliditas grundades 2004 under namnet Pharmalink när läkemedelskandidaten Nefecon förvärvades. Upphovsmännen bakom Nefecon är professorerna Bengt Fellström och Roger Hällgren vid Uppsala universitet. Den kliniska utvecklingen inleddes 2006 i ett samarbete med brittiska West Pharmaceutical Services som utvecklat en teknik (TARGIT) för riktad frisättning av läkemedel i tarmkanalen. Calliditas förvärvade exklusiva rättigheter till tekniken 2011.

Baserat på lovande resultat i en öppen fas IIa-studie inleddes en större placebokontrollerad fas IIb studie i 150 patienter med njursjukdomen IgA-nefropati 2012. Vid en interimsanalys 2015 erhöles positiva resultat rörande det primära effektmåttet proteinuri, en biomarkör för sjukdomsutveckling i njursjukdomar. Parallellt med fas II-studien genomförde Calliditas i samarbete med Tufts University och University of Utah en retrospektiv studie för att utreda förhållandet mellan proteinuri och klinisk effekt i IgA-nefropati. Studien påvisade att proteinuri är ett tidigt mått på njurfunktion vid behandling av IgA-nefropati. Resultaten bidrog till att det amerikanska läkemedelsverket FDA numera accepterar effekt på proteinuri som grund för ett accelererat godkännande. Det innebär en scenförändring, då det tidigare krävts mycket långa studier för att bekräfta effekt på njurfunktion, något som har hämmat läkemedelsutvecklingen (det finns för närvarande inga läkemedel godkända specifikt för behandling av IgA-nefropati).

Mot bakgrund av de kliniska och regulatoriska framgångarna ovan inleddes förberedelser för en registreringsgrundande fas III-studie, med ett liknande upplägg som fas IIb-studien. Under 2017 höll Calliditas "End of Phase II"-möten med FDA där utformningen av fas III-studien, inklusive användandet proteinuri som surrogatmarkör, godkändes av myndigheten.

Under 2018 genomfördes en börsnotering och en listningsemission på 739 MSEK före emissionskostnader (kurs 45 kronor per aktie). Syftet var att finansiera en fas III-studie i USA, Europa och Sydkorea, förberedelser inför kommersiell lansering och utveckling av andra indikationer vid sidan av IgA-nefropati. Hösten 2018 inleddes fas III-studien.

Under 2019 har rättigheterna för Nefecon i IgA-nefropati (med option till andra indikationer) för Kina licensierats ut till Everest Medicines för upp till 121 MUSD i förskotts- och milstolpsersättningar (därtill tillkommer royalties på framtida försäljning). En riktad emission på 210 MSEK (till kurs 60 kronor per aktie) genomfördes i juli 2019 med syfte att expandera forskningsprogrammet och vidareutveckla projektportföljen. I augusti 2019 inlicensierades rättigheter för den amerikanska marknaden avseende Budenofalk 3 mg från Dr Falk Pharma för att accelerera utvecklingen av leverfokuserade nischindikationer. Calliditas betalade 1,5 MEUR i förskott och det totala avtalsvärdet uppgår till 40 MEUR. Därtill ska Calliditas betala royalties på framtida försäljning.

Genomförd och planerad utveckling för Calliditas

Ongoing updates regarding commercial strategy and plans							
H1 2018	H2 2018	H1 2019	H2 2019	H1 2020	H2 2020	2021	2022
IPO raising \$82m on Nasdaq OMX ☒	- NEFIGARD first patient in ☒ - Application for ODD for second indication submitted ☒ - Application for ODD for third indication submitted ☒	- Filing of Pediatric Investigational Plan submitted to EMA ☒ - Approval of ODD designation for second indication ☒ - Approval of ODD designation for third indication ☒	- EMA meeting to discuss surrogate marker 200 patients recruited - In-licensing of additional product ☒ - Out-licensing of major territory rights ☒ - FDA interaction enhancing Part B design ☒	- Clinical trial initiation of chronic dosing study with Nefecon - EMA decision regarding pediatric pathway - FDA meeting regarding regulatory pathway for AIH indication - Initiation of roll-over study for re-treatment	- Top line read out for 200 patients - Study fully recruited - Initiation of roll-over study	- Filing with regulatory agencies for market approval - Open study results of chronic / repeat dosing trials	- Commercial launch of Nefecon in H1 - Analysis based on 360 patients for validation of surrogate marker around mid 2022

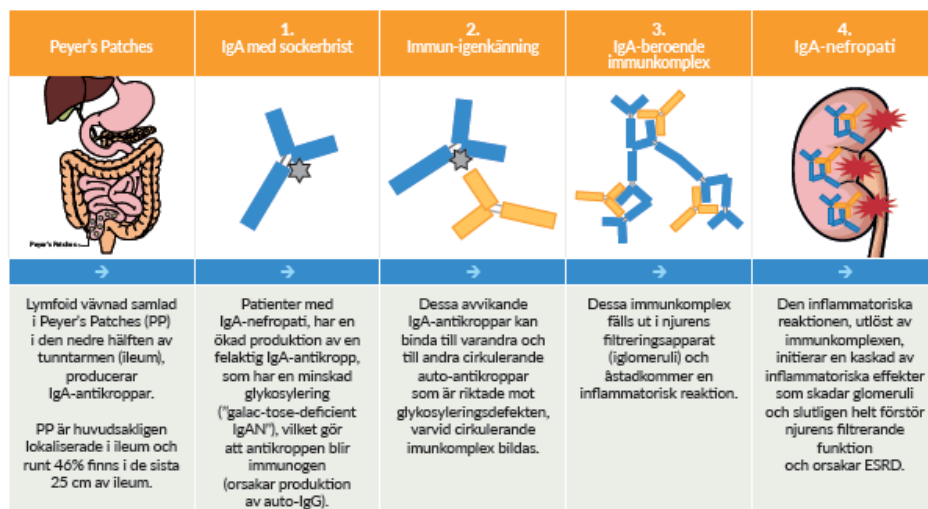
Källa: Calliditas

Kronisk inflammation som långsamt förstör njurarna

IgA-nefropati (IgAN), eller Bergers sjukdom, bedöms vara den vanligaste formen av njurinflammation (glomerulonefrit) och är en autoimmun sjukdom. Den yttrar sig i en kronisk inflammation i njurarnas glomerulära membran som har en nyckelroll i organets filtreringsmekanism. Detta leder till skador och gradvis försämring av njurfunktionen och i många fall i slutändan terminal njursvikt.

Orsaken till IgA-nefropati anses vara delvis genetisk och bero på en överproduktion av defekta antikroppar (av typen IgA), som saknar vissa sockerenheter. Defekten medför att dessa uppfattas som främmande av immunförsvaret och drar till sig andra antikroppar. Det skapar i sin tur "klumpar" av antikroppar (immunkomplex) som har en tendens att fastna i njurens filtreringsapparat (glomeruli), där en lokal inflammatorisk reaktion startar. En ond cirkel inleds där inflammationen medför ytterligare immunrespons i det drabbade området som skadar glomeruli. Njurarna blir alltså "indirekta" offer för en systemisk autoimmun sjukdom.

Defekta antikroppar orsakar njurinflammation



Source: Suzuki et al, J Am Soc Nephrol 2011;22(10):1795-803; Novak et al, Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22(3):287-94; Novak et al, Kidney Dis (Basel). 2015; 1(1):8-18. Kruningenet al, Inflamm Bowel Diseases 2002; 8(3), 180-185.

Källa: Calliditas. ESRD: Terminal njursvikt

Även om denna genetiska predisposition är huvudorsaken, tycks andra riskfaktorer som kost och miljö, samsjuklighet med infektioner och/eller andra autoimmuna sjukdomar samt högt blodtryck bidra till förloppet.

IgA-antikroppar utgör en del i försvaret mot patogener (sjukdomsframkallande ämnen eller mikroorganismer) som inandats eller intagits via föda. En stor del av dessa antikroppar bildas i lymfoidvävnad i tarmarna, specifikt i ett område som kallas Peyers plack i nedre delen av tunntarmen (ileum).

"Vanlig" sällsynt sjukdom...

Eftersom diagnos kräver njurbiopsi är det svårt att uppskatta den verkliga förekomsten av IgA-nefropati. Som ett led i arbetet med den regulatoriska processen har Calliditas gjort en prevalensstudie i 13 länder i Europa som presenterades för den europeiska läkemedelsmyndighetens sär läkemedelskommitté. Studien baserades på patienter som fått diagnos. Kommittén gjorde bedömningen att 4 av 10 000 personer eller totalt omkring 200 000 i Europa är drabbade. Om vi använder samma prevalensantagande för USA motsvarar det 130 000 personer. Det rimmar väl med uppgifter från den amerikanska organisationen NORD (National Organization for Rare Diseases). I USA och Europa klassificeras sjukdomen som en sällsynt sjukdom.

...i synnerhet i Asien

I Asien förefaller IgA-nefropati vara tydligt vanligare än i västvärlden. Baserat på uppgifter om njurbiopsier vid större sjukhus gör Calliditas bedömningen att mellan 600 000 och 800 000 i Kina har fått diagnos vid dessa vårdenheter. Då det saknas uppgifter från mindre sjukhus tyder det på att prevalensen är tydligt högre, antagligen åtminstone dubbelt så hög.

Njurbiopsi krävs för diagnos

IgA-nefropati kan förekomma under lång tid utan några synliga symptom. Blod i urinen (hematuri) och/eller proteinuri (kan synas som skummande urin) är typiska tecken. Då inleds normalt en urologisk undersökning för att utesluta andra vanliga njuråkommor och först efter en njurbiopsi kan diagnos ställas. Calliditas har gjort undersökningar bland njurläkare som tyder på att 35–45 procent upptäcks efter att patienten själv sökt vård med anledning av symptom och att en lika stor andel upptäcks vid en rutinmässig hälsoundersökning. I USA uppskattas att mer än 50 procent av patienter som får diagnosen vid en ålder över 30 år har kronisk njursjukdom i stadium 3 eller högre ((Wyatt, R., et al, "IgA Nephropathy", *NEJM*, 2013)).

Stadier av kronisk njursjukdom

Stadium	Beskrivning	eGFR	Prevalens
1	Njursjukdom med normal njurfunktion	> 90	3%
2	Njursjukdom med lätt nedsättning av njurfunktion	60-89	3%
3	Måttligt nedsatt njurfunktion	30–59	4%
4	Avancerad njursvikt	15–29	0,2%
5	Terminal njursvikt	< 15	0,1%

Källa: Internetmedicin. Njurfunktion bedöms genom att mäta filtrationshastigheten i njurarnas glomeruli där den primära filtreringen av blodet sker. Denna kan estimeras genom det så kallade eGFR-värdet som bygger på plasmakoncentrationen av kreatinin och/eller cystatin C. Prevalens anger förekomst i befolkningen i stort.

Dyster prognos på lång sikt

Terminal njursvikt uppstår i åtminstone 30 till 40 procent av fallen inom 20 år efter diagnos. Det innebär njurarna har kvar mindre än 15 procent av sin funktion och dialys eller njurtransplantation är nödvändig. Det finns i dagsläget inga läkemedel som är specifikt godkända för behandling av IgA-nefropati. Behandlande läkare tvingas därför använda läkemedel som är godkända för andra indikationer men där klinisk evidens för IgA i många fall är bristfällig.

Blodtryckssänkare förstahandsbehandling för riskgrupp

Ett konsortium av experter på njursjukdomar, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), har utarbetat riktlinjer för behandling av IgA-nefropati. Blodtryckssänkande behandling, så kallad RAS-blockad, rekommenderas vid proteinuri överstigande 1 gram/dag. Forskning tyder på att proteinuri över 1 gram per dag är en tydlig riskfaktor för att utveckla terminal njursvikt (risken skattas till 46 gånger så hög som för patienter med proteinuri under 0,5 g/dag). Det tycks även som att hög proteinuri i IgA är förknippat med en sämre prognos än för andra former av njursjukdom (Wyatt (2013)). Enligt KDIGOs riktlinjer föreslås att dosen av blodtryckssänkare ges så högt den kan tolereras för att sänka proteinurinivån under denna tröskel. Denna typ av behandling verkar genom att minska blodtrycket över läckande membran i njurens glomeruli och reducerar därmed mängden protein som utsöndras i urinen. Således är det symptom och inte själva orsaken till sjukdomen som behandlas. Uppgifterna om hur effektiv RAS-blockad är varierar. Enligt en enkät som Calliditas låtit genomföra bland

amerikanska njurläkare uppskattar dessa att i genomsnitt över 40 procent av patienterna inte når sitt behandlingsmål.

Systemiska steroider "nödlösning" med tydliga biverkningar

För patienter som fortfarande har en proteinuri över 1 g/dag trots behandling med RAS-blockad och vars njurfunktion inte är värre än måttligt nedsatt (eGFR>50) kan behandling med kortikosteroider under sex månader föreslås. Eftersom IgAN är en autoimmun sjukdom är immunhämmande behandling ett logiskt angreppssätt. Det finns ett begränsat stöd för effekten av immunsupprimerande behandling med kortikosteroider. I en större öppen jämförande studie kallad STOP-IgAN som pågick i tre år var det fler som fick full klinisk remission i den grupp som fick immunsupprimerande behandling (främst kortikosteroidbehandlingen prednison) i tillägg till optimerad blodtryckssänkande behandlingar jämfört med de som enbart fick blodtryckssänkare. Det var dock ingen statistiskt signifikant skillnad i förändring av njurfunktion och trenden var att de som fick immunsupprimerande behandlingar fick fler biverkningar relaterade till infektioner. I en annan större studie TESTING, där metylprednisolonbehandling studerades, uppnåddes den primära målsättningen avseende njurfunktion men studien fick avbrytas på grund av allvarliga biverkningar i form av livshotande infektioner. Den senare omständigheten gör att effektresultaten får tolkas med försiktighet.

Nefecon - behandlar sjukdomen vid källan

Den aktiva substansen är väl känd

Den aktiva substansen i Nefecon är budesonid, en välkänd syntetisk glukokortikoid som har mindre systemisk påverkan än tidigare generationer av kortikosteroider. Den ger en antiinflammatorisk effekt genom att nedreglera cytokiner (inflammationsdrivande proteiner). Budesonid har en tydligt lokal verkan genom en hög affinitet för glukokortikoidreceptorer. Den potenta lokala verkan har medfört att budesonid har fått en rad tillämpningar, bland annat som behandling av astma och KOL (Pulmicort) och som behandling av inflammatorisk tarmsjukdom. Vid oral administrering bryts dessutom omkring 90 procent av dosen ned i levern vilket väsentligt begränsar mängden som kommer ut i övriga kroppen.

Budesonid har förvisso biverkningar som andra steroider (exempelvis risk för överdriven proteinnedbrytning, som Cushings syndrom, och risk för kaliumbrist) genom påverkan på hormonproducerande organ, men de är generellt mindre förekommande än för traditionella steroider.

Förlängd och riktad frisättning talar för fördelar

Calliditas egenutvecklade läkemedelskandidat Nefecon är en oral formulering av budesonid. Formuleringen bygger på en patenterad frisättningsteknik. Tekniken består av en magsyresäresistent kapsel som kan passera intakt genom magsäcken för att nå det avsedda målet som är tunntarmen, mer specifikt det område som benämns Peyers plack. Kapseln innehåller trippelöverdragna budesonidkulor.

Kapseln är designad med en skyddande hinna som löses upp under de kemiska och fysiska betingelser som råder i tunntarmen. Budesonidkulorna möjliggör vidare

att den aktiva substansen får en förlängd, "pulsartad" frisättning med syfte att åstadkomma en hög koncentration lokalt.

Nefecon – kapsel med fördröjd och förlängd frisättning av den aktiva substansen budesonid

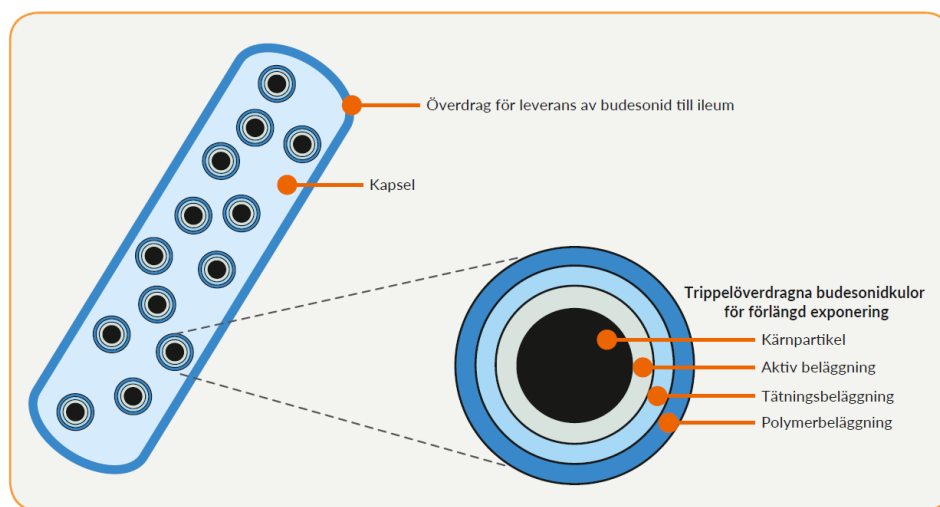


Bild 7. Formuleringen för Nefecon består av två delar: Kapsel med enterisk beläggning för att leverera den riktade ingrediensen till ileum samt trippelbelagda kula som ger en förlängd frisättning och exponering av den aktiva substansen.

Källa: Calliditas

Den stora fördelen med Nefeconprodukten är att immunosuppression kan åstadkommas i hög grad lokalt. Detta är önskvärt i exempelvis IgA-nefropati, där forskning tyder på att det specifikt är B-lymfocyter i slemhinnor i den del av tunntarmen som kallas Peyers plack som producerar de defekta antikroppar som ger upphov till den autoimmunitet som skadar njurarna i dessa patienter. Nefecon verkar genom att hämma aktiviteten hos dessa immunceller och därmed även produktionen av defekta IgA-antikroppar.

Så vitt vi känner till finns det inga steroidbehandlingar som är lika målriktade mot tunntarmen som Nefecon och det medför att andra steroidbehandlingar måste ges i betydligt högre doser för att åstadkomma samma verkan. Det ökar risken för oönskad systemisk påverkan och därmed biverkningar. Bolaget bedömer att den dagliga dosen som studeras i fas III-studien (16 mg) i termer av systemisk påverkan motsvarar en dos om 7–8 mg av steroidbehandlingen prednison. En normal dos av prednison vid behandling av IgAN är 50–65 mg/dag, det vill säga motsvarande 6–8 gånger högre än Nefecon.

Formuleringspatent, och särsläkemedelsklassificering i EU och USA, skyddar

Patenten för den aktiva substansen budesonid har sedan länge löpt ut. Calliditas äger rättigheterna avseende Nefecons formulering för riktad frisättning av steroider i ileum och användningen av denna. Enligt avtalet med samutvecklaren Archimedes är Calliditas skyldigt att betala royalties på tre procent av nettointäkter

från försäljningen. Patentet löper till 2029 i USA och Europa. Nefecon har erhållit särskild läkemedelsklassificering för IgA-nefropati i USA och EU. Det innebär ett marknadsskydd om sju respektive tio år efter lansering. Detta marknadsskydd kan teoretiskt upphävas om IgAN inte längre anses som en sällsynt sjukdom eller om en likartad behandling med bevisat bättre resultat (en jämförande studie) utvecklas och godkänns innan skyddet löper ut. Vi ser inga tecken som talar för att ett sådant scenario är sannolikt. Calliditas har under 2018 även lämnat en ny ansökan om ett metodpatent för behandling av autoimmuna sjukdomar.

Lovande kliniska resultat

2010 avslutades en öppen Fas IIa-studie i 16 patienter som hade behandlats i sex månader med 8 mg/dag med Nefecon. Resultaten visade en nedgång i proteinuri med 23 procent (median) efter sex månaders behandling och 40 procent vid uppföljning två månader efter att behandlingen avslutats. Njurfunktion, mätt som eGFR (glomerulär filtrationshastighet), förbättrades med åtta procent. Tre patienter fick avbryta behandlingen, varav två fall ansågs relaterade till behandlingen (magsmärtor). Inga allvarliga kortikosteroidrelaterade biverkningar, såsom typ 2 diabetes, förhöjt blodtryck eller viktökning, rapporterades.

Efter den framgångsrika Fas IIa-studien inleddes en större dubbelblindad jämförande studie med 150 patienter i Europa. Studien var utformad med tre behandlingsarmar där patienterna, efter en inledande behandling med blodtrycksänkare i sex månader, randomiserades till att få 16 mg Nefecon, 8 mg Nefecon eller placebo en gång om dagen i nio månader. Patienter med proteinuri på minst 0,75 g/dag, eGFR på minst 45 ml/min per 1,73 m² och blodtryck på 160/100 eller mindre inkluderades i studien. De patienter som fick behandling med 16 mg Nefecon hade i genomsnitt en nedgång i proteinuri (UPCR) på 30 procent (statistiskt signifikant) jämfört med placebo. Njurfunktionen mätt som eGFR var i stort sett stabil för patienterna som fick Nefecon medan den försämrades med cirka tio procent i placeboarmen. Proteinurinivåerna fortsatte att minska tre månader efter att behandling avslutats i gruppen som fick dosen 16 mg.

Fas II-studie visade att Nefecon minskar proteinuri signifikant och motverkar försämring i njurfunktion

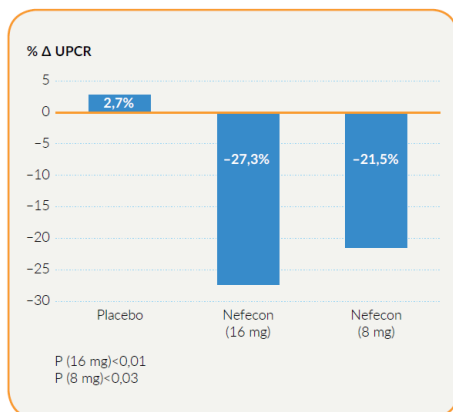


Bild 10. Nefecon minskade betydligt UPCR vs placebo i Fas 2b-studien på nio månader.

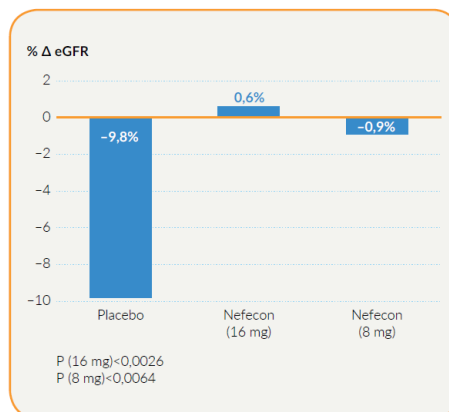


Bild 11. Nefecon hejdade försämringen av glomerulär filtrationshastighet i Fas 2b-studien.

Källa: Calliditas

Av de 49 patienter som fick behandling med dosen 16 mg avbröt 15 patienter behandling varav 11 fall berodde på huvudsakligen kortikosteroidrelaterade biverkningar. Ett fall av en behandlingsrelaterad allvarlig biverkning rapporterades i denna grupp (djup ventrombos (blodpropp i djupt liggande kärl)). Andelen fall av biverkningar var samtidigt likartad över de olika behandlingsarmarna. Inga fall av allvarliga infektioner förekom, något som stärker hypotesen om en fördelaktig biverkningsprofil jämfört med andra steroidbehandlingar.

Sammanfattningsvis nåddes de uppsatta målsättningarna i studien. Vad vi känner till är det den enda randomiserade kontrollerade studie på området som har slutförts framgångsrikt, vilket är ett viktigt genombrott. Betydelsen liksom studiens höga kvalitet understryks av att resultaten publicerades i ansedda *The Lancet* 2017.

Krav på långa studier har historiskt hämmat utvecklingen

I kontrast till andra sjukdomsområden som exempelvis onkologi har mycket få nya behandlingar mot kronisk njursjukdom nått marknaden de senaste decennierna. En viktig orsak är att det överlag har krävts mycket långa studier för att bekräfta effekt vad gäller traditionella mått för klinisk effekt för njurfunktion som eGFR och/eller organöverlevnad. Samtidigt är kroniska njursjukdomar en betydande börda för patienter och samhället givet en hög prevalens och då i väldigt många fall dialys och njurtransplantation i slutändan är nödvändigt.

Behandling av njursjukdomar står för 20 procent av Medicares budget i USA varav patienter med terminal njursvikt svarar för en tredjedel. Under sommaren 2019 lanserade President Trump *Advancing American Kidney Health*, ett initiativ för att förebygga och förbättra utfall vid behandling av njursjukdomar. Ett mål är att minska antalet amerikaner som utvecklar terminal njursvikt med 25 procent till 2030. Det är i det här läget svårt att bedöma vad satsningen

kommer att innebära konkret men det understryker att det finns ett stort fokus på frågan.

President Trump lanserar initiativ för att förbättra vård av njursjukdomar



Donald J. Trump ✓
@realDonaldTrump

My Administration is taking groundbreaking action to bring new hope to millions of Americans suffering from kidney disease. Today I signed an Executive Order, Advancing American Kidney Health...

Källa: Twitter 2019-07-10

Calliditas forskning drivande bakom nya riktlinjer

För att snabba upp utvecklingen på området har det funnits ett tydligt behov att hitta andra mått på effekt som kan avläsas tidigare i behandling men som samtidigt uppfyller tillsynsmyndigheternas krav på klinisk relevans. Calliditas har inom IgAN varit drivande i detta arbete. Bolaget har tillsammans med forskare vid Tufts Medical Centre och University of Utah genomfört en metaanalys av data från 830 patienter från tidigare externa kliniska studier på området för att utvärdera proteinuri som en surrogatmarkör avseende kliniska utfall. Analyserna gav stöd åt att tidig minskning i proteinuri är förknippat med ett långsammare förlopp av IgA-nefropati (Inker, L., et al "Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis", *Am J Kidney Dis.*, 2016).

FDA har öppnat dörren för accelererat godkännande

Resultaten har medfört att det amerikanska läkemedelsverket FDA nu accepterar minskning av proteinuri som primär målsättning för att kunna bevilja ett preliminärt godkännande av en behandling mot IgAN. Även om det fortfarande krävs längre uppföljande studier för att bekräfta effekt på kliniska mått som eGFR för att få ett slutligt godkännande, har den kliniska utvecklingen därmed underlättats väsentligt. Inte minst har tiden till marknad har förkortats tydligt. Nyligen har Calliditas även fått positiv vägledning från den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA att den kan stödja en granskning för ett villkorat godkännande (Conditional Marketing Agreement), med förbehåll för kvaliteten av den fullständiga datauppsättningen som presenteras vid registreringstillfället. Således blir den regulatoriska vägen likartad i såväl USA som Europa.

Avgörande studie pågår

Hösten 2018 inledde Calliditas en fas III-studie (NeflgArd) som ska ligga till grund för en ansökan om marknadsgodkännande i USA och Europa. Upplägget av fas III påminner starkt om hur fas IIb-studien var utformad, om än i större skala. Det kan noteras att inklusionskriterierna skiljer sig något från fas IIb-studien då generellt

mer sjuka patienter nu ingår (den undre gränsen för proteinuri har höjts till 1 g/dag).

Studien består av två delar, dels en behandlingsdel (del A), dels en längre uppföljningsdel (del B). Del A pågår i tolv månader och patienterna randomiseras till endera av två behandlingsarmar, en som får Nefecon 16 mg dagligen och en som får placebo. Själva behandlingen pågår under nio månader och därefter görs en tre månaders uppföljning efter avslutad behandling. Denna del är grundlaget för ett godkännande. I del B ges ingen behandling. Syftet med del B är att validera surrogatmarkören, proteinuri, och därmed utvärdera kliniska utfall vad avser njurfunktion (eGFR). Detta baseras på ett eGFR mått två år efter att behandlingen påbörjades.

Tidiga resultat kan räcka för att ansöka om accelererat godkännande

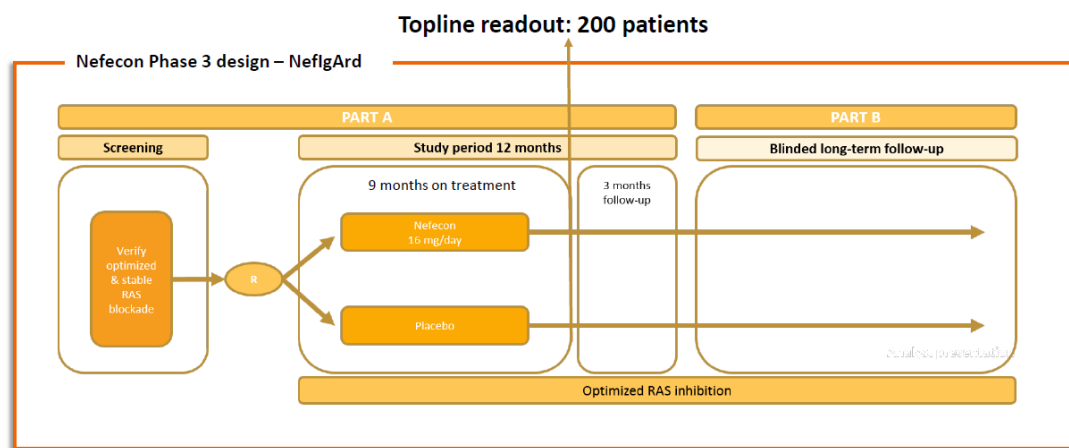
Ursprungligen planerades att rekrytera totalt 450 patienter till studien men efter återkoppling från FDA har bolaget fått gehör för att minska målsättningen till 360 patienter. Calliditas kommer att göra en top line analys efter att 200 patienter har behandlats, vilken läser ut reduktion av proteiuri, det primära effekt måttet för godkännande. Om top line-resultatet visar på en statistiskt signifikant minskning av proteinuri jämfört med placebo kommer ansökningar om accelererat / villkorat godkännande ("Accelerated Approval" / "Conditional Marketing Agreement") att lämnas in till FDA respektive EMA. Om ansökningarna beviljas kan försäljning påbörjas på de amerikanska och europeiska marknaderna. Planen är att kunna rapportera resultaten från primäranalysen under andra halvåret 2020. Resultaten från den konfirmatoriska del B väntas kunna presenteras vid mitten av 2022. Dessa kommer i sin tur att ligga till grund för ett möjligt fullt godkännande från FDA och EMA.

Upplägg av fas III-studien NeflgArd

Ongoing clinical Phase 3 study NeflgArd to confirm Phase 2b results

Key highlights

- Phase 3 study design replicates successful Ph2b
- Reduction of proteinuria: Accelerated approval/market access
- Fixed 16mg Nefecon once daily oral dose
- Full approval on 2 year eGFR based endpoint – 360 patients



Källa: Calliditas

Rekrytering tycks följa plan

Målet är att ha rekryterat de första 200 patienterna (som ska alltså ska utgöra underlaget för primär analysen) under andra halvan av 2019. I samband med delårsrapporten för kv2. 2019 uppgav Calliditas att väl över hälften av dessa 200 hade randomiserats. Det tyder enligt vår bedömning på att rekryteringen går enligt plan.

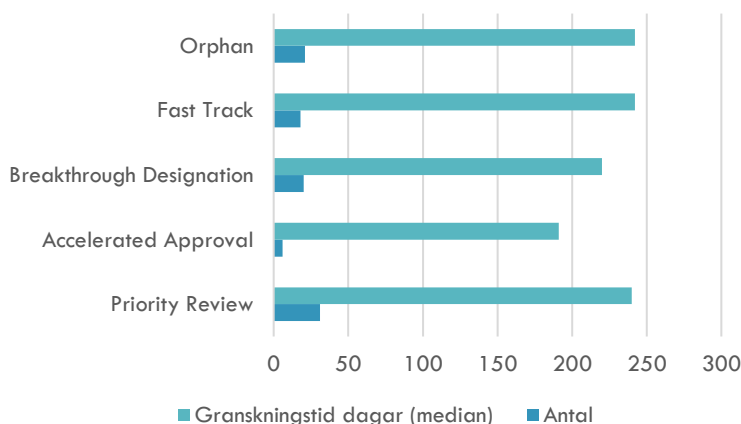
Bra förutsättningar att klara FDA:s ribba

Baserat på de tidigare kliniska studierna bedömer vi att det finns goda förutsättningar att nå den primära målsättningen om en statistiskt signifikant minskning i proteinuri jämfört med placebo när de övergripande resultaten kan läsas av i de första 200 patienterna. Magnituden i minskningen blir därtill viktig för att bedöma utsikterna att nå målsättning om klinisk effekt (tvåårs eGFR) och erhålla ett fullt godkännande. Vi bedömer att ett utfall i linje med de tidigare studierna (en minskning i proteinuri mellan 22 och 27 procent jämfört med utgångsläget på) vore lovande i det avseendet. Som nämnts har kopplingen mellan proteinuri och kliniskt utfall undersökts i en studie som Calliditas sponsrade. Dessa resultat tyder på att risken för terminal njursvikt eller dödsfall minskar med 50 procent efter en 25-procentig sänkning i proteinuri (Inker et al (2016)).

Av de läkemedel som godkändes av FDA 2017 hade 12 procent genomgått granskning enligt Accelerated Approval-förfarandet. Något förvånande var granskningstiden kortare i denna grupp jämfört med exempelvis

Priority Review (en process som ska ta sex månader). Urvalet är begränsat men det ger ett stöd åt Calliditas förhoppning om en lansering under första halvåret 2022.

Läkemedel som erhållit godkännande av FDA under 2017, granskningstider per förfarande



Källa: Center for Innovation in Regulatory Services. En och samma läkemedelskandidat kan beviljas flera förfaranden.

Som alltid kommer observationer om biverkningar att följas noga. Enstaka fall av allvarliga biverkningar lär förekomma och i fas IIb-studien rapporterades ett fall av djup ventrombos. Om denna biverkning blir mer frekvent i fas III-studien kan det vålla huvudbry. Som vi diskuterat ovan förefaller Nefecon dock ha tydligt bättre biverkningsprofil än de systemiska steroidbehandlingar som idag används.

Ytterligare studier planeras för att stärka evidens och bredda användning

Parallellt med fas III-studien avser Calliditas att inleda en öppen studie i omkring 100 patienter för att utvärdera kronisk användning av Nefecon. Det tänkta upplägget är att patienterna får en inledande dos om 16 mg per dag som successivt trappas ned till en underhållsdos och att behandlingen pågår under 12–18 månader. Det främsta syftet är att generera säkerhetsdata rörande behandling under längre tid. Som bekant är långtidsanvändning med steroidbehandlingar förknippat med stora risker. Om Nefecon kan visa en god säkerhetsprofil vid längre användning skulle det ge viktig evidens som kan stärka förutsättningarna till bred användning.

Väg till marknad

Om fas III-studien går som planerat avser Calliditas att lämna in ansökan om marknadsgodkännande i början av 2021. Antaget att FDA granskar ansökan i 10–12 månader kan det innebära att en lansering i USA kan ske under första halvåret 2022. Calliditas strategi är att gå till den amerikanska marknaden på egen hand. Bolaget uppskattar att det finns omkring 9 000 aktiva njurläkare i USA, varav omkring en tredjedel vars fokus ligger på nischade indikationer som IgAN kommer att approachas i det initiala skedet. Bolaget bedömer att denna

grupp kan nås med en försäljnings- och marknadsföringsorganisation på 30–40 personer. Calliditas har via tredje part genomfört enkäter bland amerikanska njurläkare där dessa uppgav att ett läkemedel med liknande eller bättre effekt och förbättrad säkerhetsprofil jämfört med en hög dos av systemiska steroider skulle ordinerars i 85 procent av fallen vid en proteinurinivå över 2 g/dag och i 45–50 procent av övriga fall. Det ger stöd åt bilden att läkarna ser ett stort medicinskt behov av behandlingsalternativ.

Viktigt steg i affärsutveckling har redan tagits

För övriga regioner utanför USA är strategin att utlicensiera Nefecon eller på annat sätt samarbeta med partners. Redan har ett licensavtal träffats avseende den kinesiska marknaden med Everest Medicines II. Avtalet bedöms vara värt upp till 101 MUSD (121 inklusive option på indikationer utanför IgAN) i förskotts- och milstolpsersättningar. Därtill tillkommer "karaktäristiska" royalties på framtida försäljning. Att ett avtal för Kina har träffats i ett ganska tidigt skede, innan några resultat genererats från fas III-studien, hänger troligen samman med att det är viktigt att så snart som möjligt komma igång med en klinisk utveckling på den kinesiska marknaden. Detta eftersom det inte finns något mekanism för marknadsexklusivitet liknande sär läkemedelsstatus i Kina och formuleringspatentet för Nefecon löper ut 2029. Calliditas och Everest avser att inleda diskussioner med berörda myndigheter för att eventuellt inkludera kinesiska kliniker i den pågående fas III-studien.

Det är sannolikt inte lika bråttom att träffa ett licensavtal avseende Europa, givet sär läkemedelsklassificeringen på denna marknad, men vi utgår från att diskussioner har inletts. En viktig fråga som lär få stor betydelse för villkoren är utsikterna till att ansöka om ett villkorat godkännande för den europeisk marknaden och därmed kunna korta vägen till marknad. Denna fråga kan klarna under hösten efter det planerade mötet med EMA.

Ju längre den kliniska utvecklingen framskrider, desto troligare blir även ett scenario där Calliditas köps upp av en större aktör. Det ligger nära till hands att dra en parallell till Wilson Therapeutics som förvärvades av amerikanska Alexion Pharmaceuticals för 6,6 miljarder SEK i april 2018. Wilson Therapeutics hade då nyligen inletts en fas III-studie.

Potentiella konkurrenter finns, men klinisk evidens är bristfällig

Vid sidan av Nefecon har vi identifierat två ytterligare projekt i fas III. Därtill finns en handfull projekt där fas II-studier pågår eller ganska nyligen har avslutats.

Av de sena projekten (i fas III) utgör ett projekt en blodtryckssänkare (Sparsentan) som undersöks i njursjukdomar däribland IgAN. Det andra (OMS721) är en antikropp mot immunförsvarets komplementsystem, specifikt MASP-2. Önskad aktivering av komplementsystemet är en riskfaktor för flera sjukdomar och organ som ögat och njurarna verkar vara speciellt utsatta i dessa fall. I IgAN är förekomsten av komplementproteiner vanliga vilket talar för att det kan vara ett framkomligt behandlingsmål.

Omeros som utvecklar OMS721 har rapporterat om påtaglig effekt på proteinuri i en mycket liten kohortstudie i IgAN. Detta medförde att OMS721 beviljades Breakthrough Therapy-status av FDA. Patienterna fick samtidigt kortikosteroidbehandling vilket gör att den enskilda effekten av OMS721 inte kan bedömas. I en annan liten kontrollerad studie uppvisades en nedåtgående trend i proteinuri som dock inte var statistiskt signifikant jämfört med placebo. Rekrytering pågår till en fas III-studie.

En fas II-studie med Bardoxolone, som är en mitokondrieskyddande behandling, är avslutad. En positiv effekt på njurfunktion (eGFR) observerades men ingen påverkan på proteinuri. Det är i dagsläget oklart vilken strategi Reata, som utvecklar Bardoxolone, har för IgAN då bolaget tycks prioritera andra indikationer. En fas II-studie med Tavalisse (Rigel) nådde inte målsättningen om en minskning i proteinuri jämfört med placebo även om resultat i en subgrupp bedömdes som lovande. Biverkningar är dock en viss utmaning och även för detta projekt är strategin för IgAN oklar. De europeiska rättigheterna för Tavalisse (inklusive för IgAN) utlicensierades i början av 2019 till spanska Grifols.

Urval av externa projekt i klinisk utveckling, IgAN

Projekt	OMS721	Sparsentan	Bardoxolone	APL-2	Tavalisse	LNP023	Atacicept
Bolag	Omeros	Retrophin	Reata	Apellis	Rigel	Novartis	Merck Kga
Fas	III	III	II (avslutad)	II	II (avslutad)	II	II
Verkningsmekanism	anti-MASP-2	ARB/ETA-blockerare	Nrf2-aktivering	C3-komplementhämmare	Syk-hämmare	Faktor B-komplementhämmare	B-cellshämmare
Effekt, proteinuria	i.s.s. jmf placebo (fas II)	Inga resultat*	i.s.s. jmf placebo	Väntar resultat	i.s.s. jmf placebo	Väntar resultat	Väntar resultat
Effekt, eGFR	Inga kontrollerade resultat (fas II)	Inga resultat*	+8 ml/min (12v)	Väntar resultat	Inga resultat	Väntar resultat	Väntar resultat
Kommentar	Tecken på effekt i kohortstudie		Kohortstudie				
Biverkningar	Väl tolererad	Inga resultat*	Väl tolererad	Väntar resultat	4 % SAE	Väntar resultat	Väntar resultat
Administrering	Intravenös	Oral	Oral	Subkutan	Oral	Oral	Subkutan

Källa: Bolagsuppgifter. i.s.s.: inte statistiskt signifikant. SAE: Allvarliga biverkningar. * ej utvärderad i IgAN.

Generellt är flertalet projekt inriktade på att hämma komplementsystemet. Det projekt som kanske mest påminner om Nefecon, åtminstone med hänsyn till verkningsmekanism, är Merck KgAs Atacicept som avser att hämma B-cellsaktivering. Då behandlingen ges subkutan talar det för en större systemisk påverkan på immunsystemet än för Nefecon. En fas II-studie pågår.

Sammantaget bedömer vi att Calliditas har den starkaste kliniska evidensen av samtliga projekt i pipeline. För övriga projekt finns det mycket begränsat med data. OMS721 är en "dark horse" om fas III-studien blir en tydlig framgång. Det är dock en antikropp som ges intravenöst och det är ett möjligt hinder mot en bred användning. Sannolikt kommer prislappen för denna behandling bli hög och mycket tyder på att målgruppen i så fall avgränsas till patienter med långt gången sjukdom. Sparsentan är främst en potentiell ersättare till de befintliga blodtryckshämmarna som idag används i IgAN och bör enligt vår bedömning

snarast ses som ett möjligt komplement till mer riktade behandlingar som exempelvis Nefecon.

Inlicensierat projekt förkortar utveckling i ny indikation

Calliditas avser även att utveckla behandlingar i sällsynta autoimmuna leverindikationer baserade på riktad frisättning av budesonid och en hög exponering i levern. Bolaget har specifikt pekat ut autoimmun hepatit och primär gallkolangit som utvecklingsområden.

Även om Nefecon är en tänkbar kandidat har Calliditas inga kliniska eller prekliniska data specifikt för dessa indikationer, vad vi känner till. Under 2019 har bolaget licensierat in rättigheter till Budenofalk 3 mg för den amerikanska marknaden från det tyska bolaget Dr Falk Pharma. Budenofalk är en kapselformulering av budesonid och är redan godkänd för bland annat autoimmun hepatit i Europa. Affären möjliggör en snabbare klinisk utveckling i USA då Dr Falks kliniska data kan ge stöd i diskussionerna med FDA. Planen är att ha ett möte med FDA angående den regulatoriska vägen under kv1. 2020 med målet att inleda ett "sent" kliniskt program i slutet av nästa år.

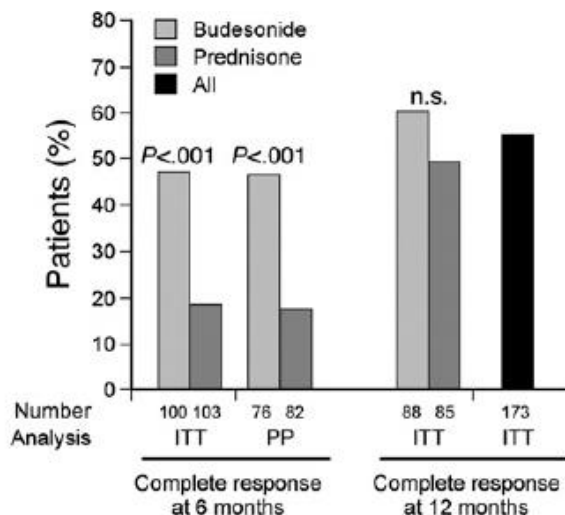
Autoimmun hepatit passar väl in i nischstrategi

Autoimmun hepatit är en kronisk leversjukdom där kroppens immunförsvar av okänd orsak attackerar levern. Sjukdomen har ett långsamt förlopp men utan behandling leder den till olika grader av skrumplever, vilket starkt ökar risken för leversvikt och/eller levercancer. I USA finns inga godkända läkemedel, men standardbehandling är immunhämning med systemiska steroider som även kan kombineras med azathioprin (AZA). Syftet är förhindra uppkomsten av skrumplever eller motverka ytterligare försämring om skrumplever uppstår. Denna terapi ger en bra effekt, uppskattningsvis 80 procent svarar på behandlingen. Dock upplever omkring 80 procent av patienterna kortikosteroidrelaterade biverkningar och 15 procent avbryter behandlingen av denna orsak.

Goda kliniska resultat

I Europa är Budenofalk ett alternativ för vissa av dessa patienter givet en bättre biverkningsprofil. I en fas IIb-studie medförde behandling med Budenofalk 3 mg i kombination med AZA en statistiskt signifikant högre andel patienter som fick fullständig remission jämfört med prednison plus AZA (60 procent jämfört med 39 procent, sex månaders behandling). 72 % respektive 47 % upplevde inga kortikosteroidrelaterade biverkningar

Resultat från fas IIb-studie med Budesonid i Autoimmun hepatit



Källa: Manns, P. et al, "Budesonide Induces Remission More Effectively Than Prednisone in a Controlled Trial of Patients With Autoimmune Hepatitis", *Gastroenterology*, 2010). Bilden visar komplett respons, dvs normalisering av levervärden samt frånvaro av kortikosteroidrelaterade biverkningar. Efter sex månader fick samtliga patienter Budesonid plus AZA i en öppen studie.

Calliditas uppskattar prevalensen i USA till 50 000–80 000 en uppgift vi bedömer har stöd i externa uppskattningar (NORD). Vidare bedömer bolaget att 35 till 40 procent antingen inte svarar på, eller avbryter, förstahandsbehandlingen. Den höga exponeringen i levern, och Dr Falks kliniska resultat, talar för att budesonid har en behandlingsfördel jämfört med prednison, däremot är behandlingen kontraindicerad för skrumplever i Europa. Studier tyder på att omkring en fjärdedel av AIH-patienter (typ 1, den vanligaste formen i Nordamerika) har skrumplever vid diagnos. Justerat för denna omständighet antar vi att målpopulationen i USA uppgår till omkring 17 000.

Möjligheter i Primär gallkolangit svårbedömda

Primär gallkolangit (PBC) är en kronisk autoimmun sjukdom som yttrar sig i skador på leverns gallgångar vilket i sin tur leder till att galla ansamlas i levern. Det skadar levern och medför att ärrvävnad successivt ersätter leverceller. Sjukdomen leder slutligen till skrumplever och/eller levercancer.

Orsaken till PBC bedöms vara onormalt hög förekomst av antikroppar mot proteiner i mitokondrier. Levern är i det perspektivet utsatt med hög täthet av mitokondrier. Ursodeoxicholsyra (UDCA) är första linjens läkemedelsbehandling. Det anses dämpa upptaget av galla i levern och ha en immunmodulerande effekt. Behandlingen är i många fall effektiv för att fördröja utbredd leverfibros. I mellan 30 och 40 procent av fallen svarar patienterna emellertid inte tillfredsställande på behandling. Ocaliva (obeticholsyra, marknadsförs av bolaget Intercept) har fått ett villkorat godkännande (Accelerated Approval) som kombinationsterapi med UDCA som andra linjens behandling.

En årsbehandling av Ocaliva uppges betinga omkring 70 000 USD i USA. Intercept

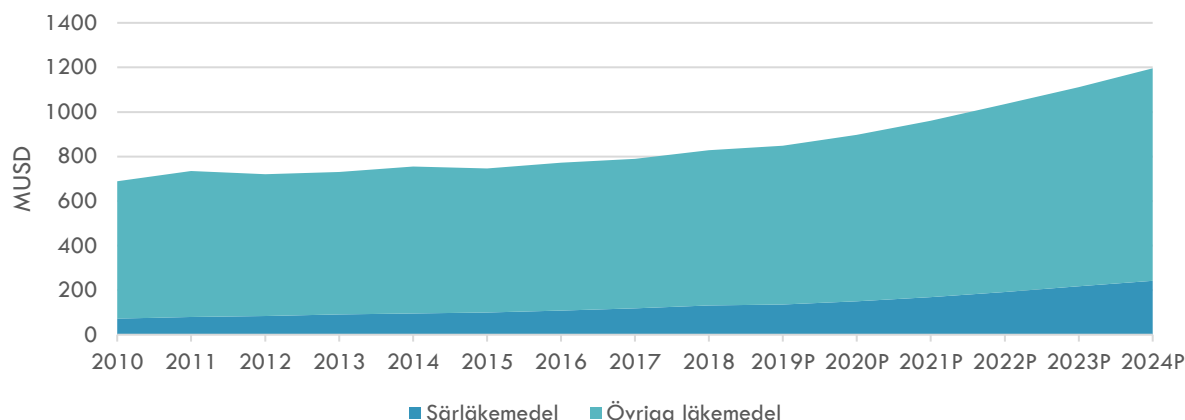
har nyligen ansökt om marknadsgodkännande för Ocaliva för den vanliga leversjukdomen NASH. Om ansökan beviljas blir det sannolikt svårt att upprätthålla det höga priset för Ocaliva, åtminstone inte om bolaget vill slå igenom brett på NASH-marknaden.

Rationalen för att utveckla Nefecon inom denna indikation bygger på att sjukdomen har en immunologisk orsak och att den aktiva substansen budesonid har visat lovande effekt i kliniska studier som kombinationsbehandling med UDCA. Biverkningsprofilen för långtidsbehandling med glukokortikoider är dock en oroskälla i synnerhet i patienter med underliggande levercirrhos. Calliditas partner Dr Falk Pharma har tidigare påbörjat en fas III-studie där Budenofalk plus UDCA jämfördes med UDCA och placebo. Studien avslutades i förtid på grund av problem med rekrytering. Den primära målsättningen, att mildra sjukdomsprogression avseende inflammation och leverfibros jämfört med placebo (baserat på histologi/biopsiprover), uppnåddes inte i den decimerade studien. Däremot observerades "kliniskt meningsfulla" förbättringar i biomarkörer för sjukdomsaktivitet. Förekomsten av biverkningar var likartad mellan den behandlade gruppen och kontrollgruppen (Källa: Hirschfield, G., et al, " Results of a randomised controlled trial of budesonide add-on therapy in patients with primary biliary cholangitis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid", *Abstract EASL 2018*). Mot bakgrund av de blandade resultaten och då det ännu är osäkert hur Calliditas avser att gå vidare i PBC väljer vi tills vidare att inte inkludera möjligheten i denna analys.

Nefecon har blockbusterpotential

Marknaden för särsläkemedel växer tydligt snabbare än marknaden för övriga läkemedel. Mellan 2010 och 2018 växte försäljningen av särsläkemedel med knappt 8 procent per år i genomsnitt, jämfört med 1,5 procent för övriga marknaden. Enligt *EvaluatePharma Orphan Drug Report 2019* spås tillväxttakten öka och särsläkemedel utgöra en femtedel av den globala läkemedelsförsäljningen år 2024 motsvarande 242 miljarder USD.

Stark tillväxt för försäljning av sÄrläkemedel



Källa: EvaluatePharma

Vi antar en målpopulation på cirka 180 000 på nyckelmarknader

Vi antar att målpopulationen för Nefecon utgörs av de patienter som bedöms ha en hög risk för att utveckla terminal njursvikt. Som nämnts ovan används en proteinurinivå över 1 g/dag som en skiljelinje. Dessa bedöms utgöra omkring 50 procent av de som idag behandlas. Vi antar vidare att RAS-blockad kommer att fortsätta vara förstahandsbehandlingen. Över 40 procent svarar emellertid inte tillräckligt bra på denna behandling. Givet att de behandlingsalternativ som tillhandahålls idag är förknippade med risk för allvarliga biverkningar och heller inte är godkända för denna indikation bedömer vi att Nefecon kan nå en hög penetration i denna grupp som en "andra linjens" behandling.

Vi antar i ett basscenario att Nefecon kan nå en penetration på omkring 33 procent i USA, cirka 30 procent i EU och 22 procent i Kina i "andra linjen". Vi antar att patienterna behandlas intermittent i intervall om två år och att 75 procent återkommer för vidare behandling. Vi räknar med en lägre penetration i EU än i USA då den europeiska marknaden är mer heterogen vilket vi antar medför ett långsammare upptag på marknaden. För Kina bedömer vi att ett förhållandevis kort återstående patentskydd efter väntad lansering är begränsande. Vi bedömer att det motsvarar omkring 52 000 patienter under behandling som mest, varav omkring 9 000 på USA-marknaden.

Bedömd målpopulation i IgAN

	USA	EU	Kina
IgAN prevalens	130 800	204 800	
Diagnos	130 800	204 800	700 000
Andel behandlade	85%	85%	85%
Behandlade	111 180	174 080	595 000
Proteinuri > 1 g/dag	55 590	87 040	297 500
Andra linjen	40%	40%	40%
Målpopulation	22 236	34 816	119 000

Källa: Carlsquare. Vi har antagit att 85 % av diagnostiserade genomgår behandling, vilket vi bedömer återspeglar andelen i sjukdomar som högt blodtryck, diabetes och astma.

Flera faktorer talar för fördelaktig prissättning...

Calliditas har med hjälp av IQVIA genomfört en marknadsundersökning för att bland annat få en uppskattning om en indikativ prissättning för USA-marknaden. I rapporten anges ett möjligt prisintervall om 55 000 till 85 000 USD per behandlingscykel. Med vårt antagande om marknadsandel för Nefecon skulle behandlingen användas av omkring 9 000 patienter årligen som mest i USA. Baserat på *Evaluate Pharma Orphan Drug Report 2018* skulle en prissättning jämförbar med andra sällräkemedel, med denna patientpopulation, motsvara cirka 95 000 på USA-marknaden.

En faktor som inte ska förbises är de betydande rabatter som ofta förhandlas fram mellan å ena sidan läkemedelsbolagen och å andra sidan de så kallade Pharmacy Benefit Managers (PBMs) som sköter upp-handlingen åt många sjukvårdsplaner i USA. Rabatterna kan uppgå till 50 procent i synnerhet där konkurrensen är stor som inom exempelvis insulin (Källa: "Decoding Big Pharma's Secret Drug Pricing Practises", *Bloomberg*, 29 juni 2016). Sammantaget bedömer vi att en prissättning (netto) på 50 000 USD är ett rimligt antagande för vårt basscenario.

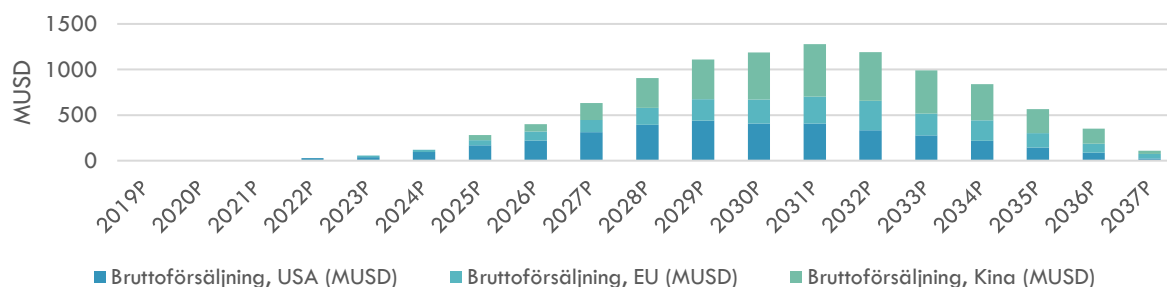
Denna bedömning kan sättas i relation till de höga behandlingskostnaderna för patienter som utvecklar terminal njursvikt. Kostnaderna för dialys uppgår till mellan 70 000 och 200 000 USD per patient och år i USA, enligt undersökningar som Calliditas utfört med hjälp av tredje part. En njurtransplantation beräknas samtidigt kosta totalt över 400 000 USD i USA. Vårt antagande kan även jämföras med kostnaden för Ocaliva, en oral, daglig, behandling av primär gallkolangit, en sjukdom med ungefär motsvarande prevalens som IgAN. Behandlingen uppges har ett listpris motsvarande 70 000 USD per år.

Vi antar preliminärt att kostnaden för en Nefeconbehandling i Europa uppgår till hälften av kostnaden i USA och att en behandling i Kina kostar drygt en tredjedel jämfört med USA. Att läkemedel kostar hälften så mycket i Europa jämfört med USA är en vanlig tumregel, även om det inte alltid är tillämpligt för sällräkemedel. Då IgAN är en jämförelsevis "vanlig" sällsynt sjukdom väljer vi emellertid att använda detta antagande.

...och en försäljningspotential över en miljard USD

Sammantaget antar vi en toppförsäljning motsvarande 1 280 MUSD för Nefecon i IgAN. Vi räknar här med en toppförsäljning på cirka 570 MUSD i Kina, 440 MUSD i USA och 330 MUSD i Europa. Vi räknar med att toppförsäljning totalt sett inträffar 2031 och att försäljningen därefter faller tydligt i takt med att patent och marknadsskydd från sär läkemedelsstatus löper ut. Nedgången dämpas i viss mån av att vi räknar med en viss tröghet när det gäller att byta behandling.

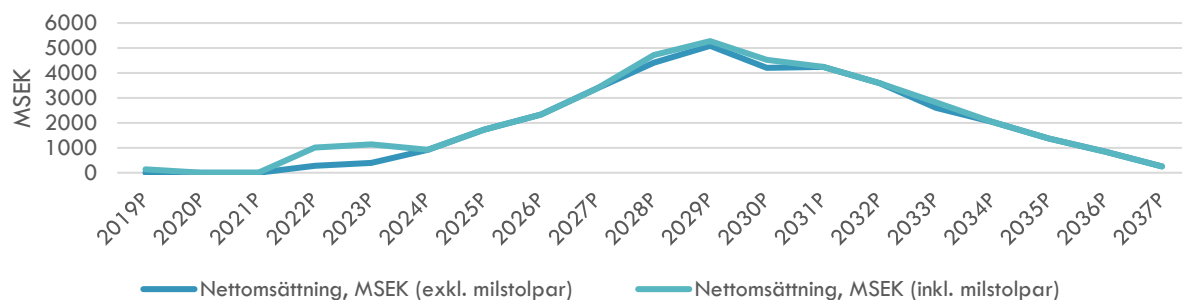
Försäljningsprognoser för Nefecon, indikation IgAN



Källa: Carlsquare

Försäljningskurvan ovan bygger på att lansering sker i USA 2022, i Europa 2023 och i Kina 2025. Vi har antagit en royaltysats på 15 procent rörande intäkter från utlicensierade områden. Nedan redovisar vi prognostiserade nettointäkter för Calliditas från Nefecon:

Nettoomsättning till Calliditas för Nefecon, indikation IgAN



Källa: Carlsquare

Vi har räknat med att licensavtalen löper till dess att patentet går ut (2029: Kina) eller till dess att marknadsskydd relaterat till sär läkemedelsstatus upphör (2032: EU).

Vi har preliminärt antagit en bruttomarginal för Nefecon på i genomsnitt 90 procent. Vi har antagit omkostnader på i genomsnitt knappt 40 procent av försäljningen, inkluderat forsknings- och utvecklingskostnader. Våra prognoser baseras på att Calliditas går till marknaden själva i USA och att Nefecon utlicensieras för de kinesiska (avtal redan träffat) och europeiska marknaderna.

Det motsvarar i sin tur en rörelsemarginal på omkring 50 procent, vilket vi bedömer ligger en bit över etablerade sälläkemedelsbolag (omkring 40 procent). Vi bedömer att skillnaden till större delen förklaras av vårt antagande att majoriteten av bruttointäkterna genereras från utlicensierade områden för vilka Calliditas inte behöver ta några omkostnader.

Marginaler och kostnader för bolag fokuserade på sälläkemedel

Bolag	Bruttomarginal	Omkostnader (SGA)	FoU
SOBI	74%	22%	12%
Alexion	91%	27%	16%
BioMarin	79%	41%	47%
Vertex	87%	18%	36%
Celgene	96%	21%	23%
Ipsen	81%	41%	13%
Jazz Pharma	94%	36%	12%
Medel	85,8%	29,5%	22,5%
Median	86,6%	26,9%	15,6%

Källa: Thomson Reuters, Carlsquare

Budenofalk kan nå lukrativ nischposition

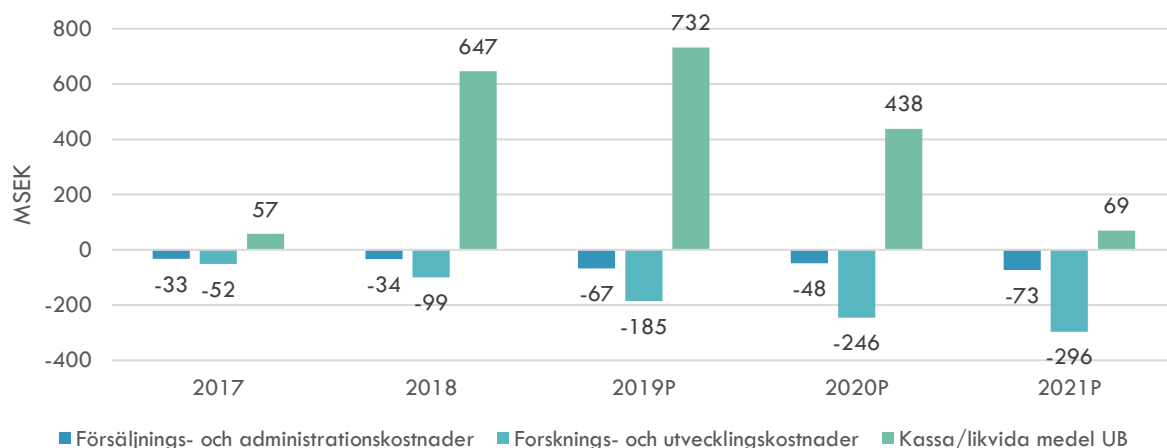
Calliditas har erhållit sälläkemedelsklassificering i USA för autoimmun hepatit. Det bör innebära möjlighet till hög prissättning, troligen högre än Nefecon givet en smalare sjukdom. Brasklappen är att Budenofalk 3 mg har en ganska låg kostnad i Europa, i Sverige kostar en månads behandling omkring 1 200 kronor. För att ta höjd för osäkerhet kring prissättningen antar vi att Calliditas erhåller ett nettopris på 70 000 USD per år och patient i USA. Antar vi en penetration omkring en fjärdedel (i gruppen som ej svarar på Prednison eller inte tål biverkningar och som inte har skrumplever) motsvarar det en toppförsäljning på 320 MUSD.

Stark finansiell ställning

Calliditas har en stark finansiell ställning (vi beräknar cirka 790 MSEK i kassan per utgången av kv3. 2019). I prospektet för börsnoteringen 2018 angavs en bedömd kostnad för den återstående kliniska utvecklingen av Nefecon i IgAN till knappt 500 MSEK. Efter återkoppling från FDA har storleken på studien bantats ned från 450 till 360 patienter och uppföljningsdelen av studien fastslagits till två år (från tidigare upp till sex år) vilket påverkar kostnadsbilden positivt. I gengäld har Calliditas aviserat planer om en ny öppen studie avseende längre tids behandling och även licensierat in Budenofalk med planen att starta en klinisk studie i autoimmun hepatit under slutet av nästa år.

Vi bedömer sammantaget att kostnaderna kommer att öka tydligt de kommande åren, i takt med att NeflgArd blir fullrekryterad och den kliniska utvecklingen i autoimmun hepatit inleds. Utan ytterligare intäkter bedömer vi att kassan räcker till början av 2022. Vi ser dock goda möjligheter till nya intäkter under perioden. Detta dels i form av en milstolpsbetalning från avtalet med Everest kopplat till ett preliminärt godkännande i USA, dels från eventuella förskotts- och milstolpsbetalningar vid ett eventuellt avtal avseende Europamarknaden.

Prognos för kostnadsutveckling



Källa: Carlsquare

Värderingsansats

Värderingsantaganden för Nefecon

Vår värdering av Nefecon i basscenariot baseras på de antaganden om försäljning vi har presenterat ovan. Vi har antagit en sannolikhet till lansering på 65,7 procent, vilket baseras på historisk sannolikhet till lansering för sällskapsmedel i fas III enligt statistik från *Biotechnology Innovation Organization* (BIO).

Vi har räknat med återstående kliniska utvecklingskostnader samt regulatoriska kostnader för att nå marknadsgodkännande och erhålla kostnadsersättning på

nyckelmarknader på knappt 500 MSEK (fr.o.m. kv4. 2019). Vi räknar här även med att en studie avseende kronisk behandling genomförs.

Vi har räknat med att ett licensavtal avseende den europeiska marknaden träffas motsvarande ett värde på förskotts- och milstolpsersättningar om upp till 228 MUSD. Vi baserar denna bedömning på medianen av ett urval av andra regionala licensaffärer som vi anser vara någorlunda jämförbara.

Regionala licensaffärer, njur- eller leverindikationer

Bolag	Partner	Projekt	Indikation	Fas	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties
Calliditas	Everest Med.	Nefecon*	Flera	III	121	15	"Karaktäristiska"
Dr Falk Pharma	Calliditas	Budenofalk** 3mg	Sällsynta leverindikationer	Marknad	44	1,7	"Typiska"
Rigel	Grifols	Tavalisse***	Flera	NDA	328	30	Stegvisa
Genfit	Terns	Elafibranor*	NASH/PBC	III	228	35	ca 15 %
ChemoCentryx	Vifor Pharma	Avacopan***	Flera, inkl. IgAN	II	560	50	Tvåsiffriga
Relypsa	Vifor Fresenius	Patiromer FOS***	Hyperkalami	NDA	165	40	12,50%
Reata	Kyowa Hakko Kirin	Bardoloxone*	Flera	III	272	35	Tvåsiffriga
Medel					245	30	
Median					228	35	

Källa: Carlsquare. *Asien (ex Japan) eller Kina. **USA. ***Europa.

Värderingsantaganden för Budenofalk

Våra värderingsantaganden för Budenofalk i autoimmun hepatit baseras på följande väsentliga antaganden:

- Antagen sannolikhet till lansering om knappt 66 procent (samma antagande som för Nefecon i IgAN).
- Lansering i USA sker 2024
- En penetration cirka 25 procent i målgruppen som antingen inte svarar på, eller avbryter, förstahandsbehandlingen och som ännu inte utvecklat skrumplever. Det motsvarar en toppförsäljning på 320 MUSD antaget en intäkt på 70 000 USD per patient och år och 4 500 patienter.
- Bruttomarginaler på i snitt cirka 80 procent. Detta antaget att Calliditas betalar royalties på 20 procent av intäkterna till Dr Falk Pharma under sju år motsvarande löptiden för marknadsskydd enligt sär läkemedelsstatus i USA.
- Omkostnader på i genomsnitt 42 procent av försäljningen, inklusive forsknings- och utvecklingskostnader. Vi har antagit en kostnad på ungefär 300 MSEK för att genomföra en registreringsgrundande studie i USA.
- Milstolpsersättningar om 320 MSEK till Dr Falk Pharma

Sammanfattning värdering

I vår värdering av Calliditas har vi använt en diskonteringsränta på 11,3 procent. Detta baserat på en riskfri ränta på noll procent, ett betavärde på 1,3 och en riskpremie på 8,7 procent. Den senare bygger på *PwC:s Riskpremiestudien 2019* och utgörs av en marknadsriskpremie på 6,8 procent och ett storleksbaserat tillägg på 1,9 procent. Betavärdet är ett snitt för biotechbranschen enligt Damodaran Online. Nedan sammanfattar vi vår värdering av summan av delarna i Calliditas:

Värdering av summan av delarna i Calliditas

	Toppförsäljning (MUSD)	Riskjusterat NPV (MSEK)	Per aktie (kronor)	Antagande
Nefecon, IgAN	1280	3468	89,6	Se ovan
Budenofalk, AIH USA	320	998	25,8	Se ovan
Nettokassa/-skuld		787	20,3	Per 2019-09-30 (P)
Totalt		5253	135,7	0,0x
Optioner		-181		
Efter utspädning		5072	131,0	

Källa: Carlsquares bedömning

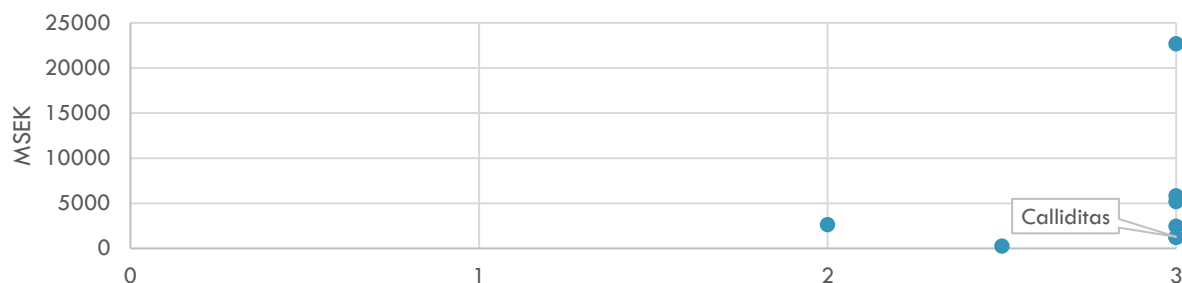
Sammantaget beräknar vi ett riskjusterat motiverat värde om cirka 5,25 miljarder SEK för Calliditas, motsvarande 131 kronor per aktie efter full utspädning från incitamentsprogram.

- I ett optimistiskt scenario (BULL), antar vi att lansering i Europa sker tidigare (2022) och att Nefecon kan användas under längre tid. Toppförsäljningen stiger till 1 500 MUSD. Vi använder ett högre prisantagande för Budenofalk på 100 000 USD per patient och år. Med de förändrade antagandena stiger värdet till 163 kronor per aktie.
- I ett konservativt scenario (BEAR), räknar vi med ett lägre prisantagande för Nefecon (40 000 USD) och halverar antaganden om penetration. Det ger en toppförsäljning på drygt 500 MUSD. Vi räknar med ett lägre värde (100 MUSD) för en licensaffär för den europeiska marknaden. Vi antar samma prisantagande för Budenofalk, vilket minskar toppförsäljningen med drygt 40 procent. Vi använder också ett högre avkastningskrav om 12,6 procent. Det renderar ett riskjusterat motiverat värde om 50 kronor per aktie.

Låg värdering i förhållande till utvecklingsfas

Vår prognos- och värderingsmodell indikerar en stor uppvärderingspotential i Calliditasaktien. Som referens har vi sammanställt värdering för ett urval av andra bioteknikbolag med kliniska projekt som är inriktade mot sällsyndhetsindikationer och/eller nefrologi. På x-axeln anges klinisk fas för det längst framskridna projektet, på y-axeln anges teknologivärde (börsvärde minus beräknad nettokassa).

Klinisk fas och teknologivärde för urval av jämförelseobjekt



Källa: Thomson Reuters, Carlsquare. I jämförelsen ingår Achillion, Ascelia Pharma, ChemoCentryx, Hansa Biopharma, Oncopeptides, Oprhazyme och Reata.

Medianvärdet för teknologivärdet i sammanställningen ovan uppgår till cirka 2,6 miljarder kronor. För Calliditas motsvarar det ett implicit börsvärde på omkring 3,4 miljarder kronor (beräknat på antagen nettokassa per 2019-09-30). Det motsvarar en aktiekurs på cirka 89 kronor per aktie för Calliditas. Vi bedömer att det ger visst stöd åt vår värdering baserade på riskjusterade kassaflöden enligt ovan.

Ägare och ledning

Stark ägarbas

I ägartoppen återfinns institutioner som Industrifonden och den norska Venture Capital-fonden Investinor AS. Även Bengt Julander, välkänd investerare i hälsosektorn, tillhör de största ägarna och har funnits med i bolaget sedan det grundades. I samband med den riktade emission i juni 2019 tillkom bland annat den amerikanska specialistfonden BVF Partners LP till ägarbildan.

Tio största ägarna, 2019-08-31

	% , Kapital
Stiftelsen Industrifonden	18,4%
Investinor AS	13,2%
Bengt Julander	12,5%
Gladiator	6,1%
Fjärde AP-fonden	5,4%
BVF Partners LP	4,8%
Zaragatero Ltd	4,7%
AFA Försäkring	4,2%
Handelsbanken Fonder	3,3%
Unionen	2,6%

Källa: Holdings.se.

Ledande befattningshavare

Verkställande direktör

Renée Aguiar-Lucander är Vd sedan 2017. Hon har lång internationell erfarenhet från investeringar och corporate finance-verksamhet inom Life Science. Hon har varit Partner på Omega Fund Management och 3i Group. Renée Aguiar-Lucander innehar 42 500 aktier i Bolaget, 1 478 teckningsoptioner av Optionsprogram 2017/2020, 350 000 teckningsoptioner av Optionsprogram 2018/2022 och 195 000 teckningsoptioner av Optionsprogram 2019/2022.

Ordförande

Elmar Schnee tillträdde som ordförande vid stämman 2019. Han har tidigare varit Vd för Merck Serono och suttit i styrelsen för Merck KgA. Elmar Schnee har 23 236 aktierätter i ett incitamentsprogram för styrelsen.

Disclaimer

Carlsquare AB, www.carlsquare.se, nedan benämnt Carlsquare, bedriver verksamhet avseende Corporate Finance samt Equity Research och publicerar därvid bl.a. information om bolag och däribland analyser. Informationen har sammanställts utifrån källor som Carlsquare bedömer som tillförlitliga. Carlsquare kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något som helst finansiellt instrument, option eller liknande. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren.

Innehållet får inte kopieras, reproduceras eller distribueras till annan person utan skriftligt godkännande av Carlsquare. Carlsquare ska 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.

Analysen riktar sig inte till U.S. Persons (så som detta begrepp definieras i Regulation S i United States Securities Act och tolkas i United States Investment Companies Act 1940) och får inte heller spridas till sådana personer. Analysen riktar sig inte heller till sådana fysiska och juridiska personer där distributionen av analysen till sådana personer skulle innebära eller medföra risk för överträdelse av svensk eller utländsk lag eller författning.

Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna och där Aktiespararna i sin tur lagt ut uppdraget att skriva analysen på Carlsquare. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning.

Carlsquare kan eller kan inte ha ett ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Carlsquare värdesätter säkerställandet av objektivitet och oberoende, och har för detta upprättat rutiner för hantering av intressekonflikter.

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