

Hudnära teknologi med stor potential

Lipidors första år som börsnoterat bolag har bjudit aktieägarna på bra avkastning. Marknaden för bolagets plattform AKVANO överstiger 1,5 mdr dollar och beslutet att behålla rättigheterna för AKP02 är ett viktigt steg mot att realisera potentialen. Vi ser utrymme för fortsatt positiv utveckling med nya triggers under hösten.

Bland de värde drivare som ligger närmast i tiden återfinns samarbetet med det israeliska cannabis-bolaget Cannasure. Deras utvärdering av Lipidors AKVANO-teknologi väntas under innevarande kvartal, men det stora värdet i Lipidor ligger i satsningen på AKP02, bolagets 'supergenerika' mot psoriasis.

AKP02, en kombinationsprodukt för mild till måttlig psoriasis, ska inleda kliniska prövningar runt årsskiftet och ledningen flaggar för ett licensavtal redan inom tre kvartal. Möjligen har aktiemarknaden förvirrats av att några av målsättningarna i bolagets prospekt från förra året har ändrats eller justerats. I grund och botten anser vi dock att valet att behålla rättigheterna till AKP02 skapar bättre förutsättningar för avkastning.

I vår summering av bolagets olika projekt uppnår vi ett motiverat värde på 28 kronor, varav AKP02 står för hälften. Beslut om finansieringen för AKP03 och AKP07 kan ge ytterligare uppsida i aktien, men klarhet om detta kan dröja till 2021. För AKP02 väntas höstens teckning av nya aktier från TO1 säkra den fortsatta utvecklingen.

| Utfall och prognoser | | | | |
|----------------------|------|-------|-------|-------|
| | 2018 | 2019 | 2020p | 2021p |
| Totala intäkter | 0,2 | 0,1 | 0,9 | 9,9 |
| EBIT | -7,6 | -13,8 | -14,8 | -16,1 |
| Likvida medel | 1 | 27 | 33 | 17 |
| Nyemissioner | 10 | 45 | 21 | 0 |

Källa: Analysguidens prognoser, Lipidor

Datum: 25 augusti 2020
Analytiker: Sten Westerberg, Aktiespararna

Företagsnamn: Lipidor AB
Lista: First North Growth Market
VD: Ola Holmlund
Styrelseordförande: Fredrik Sjövall
Marknadsvärde: 326 MSEK
Senast: 12,7 kronor
Kort om bolaget: Lipidor är ett bolag som utvecklar nya läkemedel baserade på en unik formuleringsteknologi, AKVANO.

Bolaget är fokuserat på att utveckla så kallad supergenerika, d v s förbättrade versioner av aktiva substanser utan patent.

AKVANO-teknologin är en patenterad metod att spreja läkemedel på huden och med hjälp av sprejens uppbyggnad förbättra läkemedlets egenskaper.

Bolaget bedriver med sin samarbetspartner Cadila, ett indiskt läkemedelsbolag, klinisk utveckling av AKP01 och AKP02, de två längst hunna tillgångarna.

Bolagets aktier är noterade på First North Growth Market (OMX: LIPI). www.lipidor.se.

Möjligheter och styrkor: Patenterad och anpassningsbar plattform för leverans av läkemedel till huden.

Det snabbtorkande fettskikt som AKVANO-sprejen bildar på huden kladdar inte på samma sätt som de salvor och krämer som idag dominerar marknaden.

AKP01 och AKP 02 har förutsättningar att förbättra patientens upplevelse av sin behandling.

Bolaget utvecklar förbättrade versioner av generiska läkemedel, vilket minskar kraven på dyra kliniska studier.

Risker och svagheter: Det återstår att ta konstatera om den studie bolaget slutfört tillsammans med Cadila är registreringsgrundande i USA och Europa.

Lönsamheten för AKP01 är försämrade av det avtal som Lipidor har ingått med Cadila.

Psoriasis-marknaden domineras av ett bolag, LEO Pharma, som sannolikt inte tänker licensiera Lipidors produkter.

Kursutveckling senaste året



Investeringscaset i Lipidor

Lipidors verksamhet vilar på bolagets patenterade AKVANO-teknologi som tagits fram för att bereda läkemedel i sprejform. Sprej-beredningar av läkemedel är ovanliga men inom området hudsjukdomar kan det vara en stor fördel att läkemedlet appliceras lokalt på huden (topikalt) och inte tar sig in i höga doser i blodbanan.

AKVANO-teknologin har potential att förbättra effekten av etablerade topikala läkemedel. Ytterligare en fördel är dess snabbtorkande egenskaper som gör att produkten uppfattas som mer användarvänlig för patienter som är vana att vänta på att deras salva ska sluta klibba och samtidigt måste gnugga in produkten i huden.

Ytterligare en fördel för Lipidor är den kapitaleffektiva väg som bolaget siktar på för att få sina produkter godkända. Bolaget avser att visa terapeutisk likvärdighet med befintliga produkter utan patentskydd och kan då inrikta sig på att genomföra mindre riskabla och kostsamma fas 3-studier. AKP01 har i en 277 patienter stor studie redan visat terapeutisk likvärdighet med Sandoz' kalcipotriol-salva för psoriasisbehandling.

En klinisk studie kommer inledas runt årsskiftet med AKP02 i samarbete med det indiska läkemedelsbolaget Cadila Pharmaceuticals, samma bolag som drev AKP01-studien. AKP02 är Lipidors främsta tillgång i sin psoriasis-portfölj och vi uppskattar chansen för att den produkten också ska lyckas visa likvärdighet med en etablerad produkt, LEO Pharms Daivobet, till 70 procent. Studien förväntas ha resultat färdigt under första kvartalet 2022.

Lipidors målsättning är att licensiera AKP01 och AKP02 till en partner redan inom tre kvartal, alltså före det avgörande resultatet för AKP02. Denna tågorning kan förefalla tveksam, men kan också ses som att det redan finns ett starkt intresse för produkterna och att det avgörande resultatet kan hanteras inom ramen för ett avtal.

Den kliniska risken i Lipidors investeringar är lägre än i ett bolag med nya aktiva substanser under utveckling. I stället blir risken något högre på marknadssidan, där konkurrenten LEO Pharms dominans inom psoriasis är stor. Vi tror dock att marknaden för topikala psoriasismedel, som i dagsläget uppgår till ca 800 MUSD, är en tillräckligt stor marknad för att intressera andra bolag som marknadsför 'super-generika'. Summerar vi värdet av alla de marknader som bolagets projekt riktar sig emot når vi ett värde över 1,5 miljarder USD. Vi inleder bevakning av Lipidor med en köprekommendation och ett motiverat värde på 28 kronor.

Hudläkemedel med AKVANO

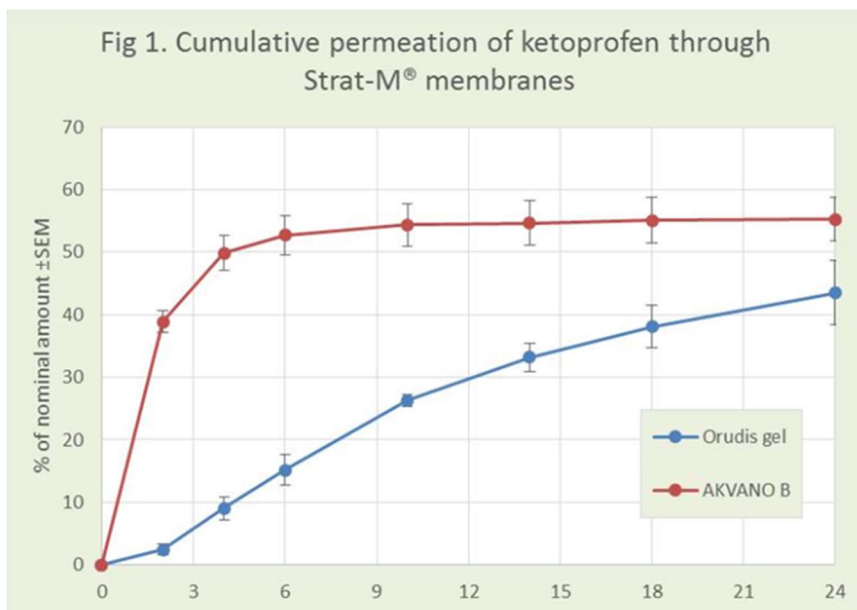
AKVANO-teknologin är en flexibel lösning för att i sprejform bereda olika läkemedelssubstanser eller kosmetika, alltifrån vattenlösliga molekyler till fettlösliga. Vattenlösliga molekyler kan formuleras med AKVANO trots att lösningen inte innehåller vatten. Lipidor's valideringsstudier visar att substanser som sprejas på huden med AKVANO i många fall tas upp snabbare av huden än vad fallet är för de salvor och krämer som dominerar marknaden.

Beroende på proportionerna i blandningen av de olika fetter som inkluderas kan AKVANO-teknologin också användas för att frisätta den aktiva substansen med olika hastighet. Dessa egenskaper återstår dock att visa i kliniska studier.

Med AKVANO-teknologins vattenfria beredning av läkemedel menar bolaget att en exakt och mer förutsägbar dos av läkemedlet kan sprejas på huden. Sprejen skapar ett tunt och snabbtorkande fettlager på huden som inte behöver gnuggas för att påbörja upptaget av läkemedlet i huden. Detta skiljer AKVANO från t ex LEOs sprejbara formulering Enstilar som efter sprejning bildar ett skum som fortfarande behöver gnuggas in i huden.

Lipidor uppger att deras vattenfria formulering ska medge att den aktiva substansen direkt kommer i kontakt med hudens lipidlager, vilket öppnar för en snabbare och effektivare upptagning av substansen. Frånvaron av vatten i beredningen gör att läkemedlet interagerar mer effektivt med huden. Den vattenfria formuleringen bidrar också till att produkten upplevs som mindre kladdig, vilket är en fördel för den användande psoriasis-patienten.

Vi betraktar AKVANO-teknologin som en metod att producera "supergenerika", alltså framtagande av effektivare läkemedel på basis av befintliga icke-patenterade äldre substanser. Teknologin medger alltså också så kallad life-cycle management av äldre produkter, som är på väg att förlora patentskyddet. Hittills har bolaget testat över 100 substanser med sin teknologi, varav fler än 70 är aktiva farmaceutiska substanser (API).



Bilden ovan visar upptaget under 24 timmar för en AKVANO-formulering av ketoprofen jämfört med Orudis® Gel (2,5% ketoprofen). Källa Lipidors prospekt.

Fetter i beredning av hudläkemedel

När salvor appliceras på hud bildar de ett ocklusivt, förslutande, fettlager som gradvis över tiden börjar interagera med huden. Ett problem med salvor är deras förmåga att lösa den aktiva substansen på ett effektivt sätt är begränsad.

Krämer har en annan kemisk uppbyggnad än salvor. De utgörs av emulsionssystem där olja och vatten är blandade. En aktiv substans kan lösas både i krämens vattenfas och i den oljebaserade emulsionen. För både salvor och krämer kan de olika beredningarna ha svårighet att komma i direkt kontakt med hudlagret, vilket kan påverka upptaget av läkemedlet. För att underlätta upptaget av läkemedel i salvor eller krämer rekommenderas att beredningen ska gnuggas mot huden.

I salvor och krämer stabiliseras den fettlösliga delen av en läkemedelsberedning med en hydrofob (icke vattenlöslig) bas i salvor och med ett aggregat av vatten-lipid i krämer. I båda fallen behöver det initialt tjocka lagret gnidas in i huden innan lipiderna kan börja frigöras från den ursprungliga salvan eller krämen. Detta förlänger tiden innan produkten torkar och skapar besvär för patienten.

AKVANO-beredningen däremot består av olika fett-komponenter som är upplösta i en flyktig, vattenfri lösning, t ex silikonolja. När denna beredning läggs på huden förflyktigas lösningen snabbt och ett icke-ocklusivt fettlager bildas och kan interagera direkt med huden. En utmaning för alla hudläkemedel är att effektivt tränga genom huden, transdermalt, och mängden vatten i beredningen kan påverka denna process. Ytterligare en faktor som påverkar genomträngandet av huden är substansens molekylvikt, där stora molekyler har svårare.

AKVANO vilar på patenterad teknologi

Värdet av AKVANO-teknologin vilar på dess patent, som hindrar andra bolag att kopiera Lipidors sprej-lösning. Enligt prospektet har bolaget tio godkända patent i olika geografiska delar av världen. Flera av patenten är fortfarande under granskning och ännu inte godkända.

Patenten sammanfattas i fyra olika patentfamiljer, som innehåller olika aspekter av hur beredningens sammansättning skapar lipidskiktet med läkemedlet, samt beredningar med olika aktiva substanser.

Så vitt vi kan bedöma är innovationshöjden i bolagets uppfinning god, men vi noterar också att den tidigaste patentfamiljen, LPD-0002, ännu inte har godkänts av det europeiska patentverket, som har haft ansökan inne för granskning sedan 2012.

Nedan följer en kort sammanfattning av de fyra olika familjerna:

- LPD-0002 beskriver en lipidskiktbildande sammansättning som innehåller en flyktig silikonolja med kokpunkt över 180 grader Celsius, en polär lipid, t ex en C2-C4 alifatisk alkohol, tillsammans med valfri aktiv substans. Patenten går ut 2030.
- LPD-0013 beskriver en topikal formulering med fosfolipider, alkohol och ett keratolytiskt medel, d v s ett medel som mjukar upp det yttre hudlagret. Patentfamiljen är under granskning och godkänt i AU, CN, IN, JP och RU. Patenten går ut 2034.
- LPD-0015 beskriver en bärare för topikal administrering bestående främst av fosfatidylkolin, monoglycerid och fettsyrester av C1-C3 alkohol tillsammans med flyktigt lösningsmedel. Patenten är godkänt på de flesta viktiga marknader. Patentet går ut 2034.
- LPD-0016 beskriver Topikala farmaceutiska, kosmetiska och desinficerande beredningar innehållande fosfatidylkolin. Patentet är under granskning i USA.

AKP01 testad på patienter

AKP01 är Lipidors längst hunna projekt, som tidigare i år redovisade resultat från en fas 3-studie. I vår användning av termen fas 3-studie vill vi vara säkra på att studien är registreringsgrundande i antingen. Vi gör bedömningen att så är fallet åtminstone för EU, men att det återstår att förankra studiens resultat hos FDA.

AKP01 är ett AKVANO-baserat projekt för att utveckla en förbättrad version (supergenerika) av den marknadsledande produkten Daivonex (kalcipotriol), som lanserades av det danska läkemedelsbolaget LEO redan 1991 och där patentet har gått ut på alla marknader. Studien som presenterades i början av året utfördes i Indien av Lipidors samarbetspartner, det indiska bolaget Cadila Pharmaceuticals.

Studien, som inkluderade 277 patienter, pågick under åtta veckor med applicering av AKP01 två gånger om dagen med 3 mg/cm². AKP01 jämfördes med placebo och ett generiskt preparat inom klassen av vitamin D3-analoger (Sandoz, kalcipotriolsalva 50 microgram/gr) på patienter med mild till måttlig psoriasis. Studien jämförde alltså inte AKP01 direkt med det varumärke som är marknadsledande, Daivonex, men med en generisk salva med samma aktiva substans.

Primärt effektmått i studien var minskning av den så kallade PASI-graden, Psoriasis Area and Severity Index. PASI är en etablerad skala 0-72 som ger en bedömning av psoriasis-symptomens svårighetsgrad genom att kombinera värden för rodnad, plack-tjocklek och fjällning, i relation till den involverade kroppsytan.

I denna studie visade AKP01-behandlingen en "ekvivalent minskning av PASI-score jämfört med kalcipotriolsalvan". Studien visade alltså terapeutisk likvärdighet med en annan produkt. Studien var inte designad för att bevisa påståendet att AKVANO-teknologin ger bättre effekt än etablerade behandlingar. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i de två grupperna med aktiv substans.

Det är möjligt att denna studie räcker för att AKP01 ska godkännas på olika marknader, inte endast i Indien, baserat på terapeutisk likvärdighet i jämförelse en generisk kalcipotriol-salva. Ett sådant godkännande skulle tillåta det marknadsförande bolaget, som väljer att licensiera rättigheterna till AKP01, att ta ut samma pris som salvorna, men i ett första skede troligen inte ta extra betalt för den patientvänliga formuleringsteknologin.

AKP01-studiens design var förankrad hos svenska Läkemedelsverket, vilket skapar goda förutsättningar för ett europeiskt godkännande, men det återstår att se hur FDA skulle ställa sig till en IND-ansökan. Den tidigare målsättningen att AKP01 ska kunna vara godkänd för försäljning redan under 2021 verkar inte längre trolig.

Utlicensiering av Lipidors psoriasis-produkter

I bolagets prospekt från förra året framgick att en utlicensiering av AKP01 var prioriterad. Planen är nu att utlicensiering av AKP01 ska göras tillsammans med AKP02, vilket verkar vara en mer gångbar kommersiell strategi. AKP02 (se nedan) kommer att testas i en klinisk studie under nästa år där indiska bolaget Cadila, som höll i AKP01-studien, och Lipidor kommer samverka på ett annat sätt än i den förra studien.

AKP02 är en kombinationsprodukt, där både vitamin D3-analogen kalcipotriol (KP) och den starka kortikosteroiden betametason (BM) dipropionat ingår i samma formulering. Att koncentrera utvecklingen på denna produkt verkar vara en riktig prioritering eftersom den största delen av marknaden för topikala medel mot psoriasis, ca 80 procent, utgörs av kombination KP/BD.

Bolaget har en målsättning att genomföra en licensaffär med psoriasis-kombinationen AKP01 och AKP02 inom tre kvartal, alltså före AKP02-studiens slutförande. I många fall inväntar ett bolag resultatet av en klinisk studie innan man går vidare till förhandlingsbordet, men Lipidors målsättning kan också vara ett uttryck för att pågående förhandlingar är framskridna.

Vårt antagande om AKP01 bygger också på att den genomförda studien, där Cadila redovisade terapeutisk ekvivalens med ett generikapreparat, är registreringsgrundande hos FDA och EMEA.

Avtal med Cadila om AKP01

Ett avtal med Cadila från 2016 om AKP01 ger Cadila rätt till 60 procent av Lipidors licensintäkter för AKP01 som ersättning för att Cadila tog kostnaderna för den ovan redovisade fas 3-studien. Cadila har också rätt att söka marknadstillstånd för direktförsäljning i Indien. Bolagen ska tillsammans verka för att få till stånd ett licensavtal för kommersialisering med tredje part som ska ta hand om återstående investeringar för att på produkten godkänd som generika i marknader utanför Indien.

Utöver Cadilas rätt till ersättning utgår en mindre betalning till Cerbios-Pharma. På sikt återstår alltså 40 procent av intäkterna vid en utlicensiering av AKP01 för Lipidors del, vilket gör att lönsamhet för AKP01 är sämre än för AKP02, som Lipidor har behållit alla rättigheter till.

Tidigare studier med AKP01

Under 2012-13 utförde det tyska CRO-bolaget Bioskin en fas 1/2a-studie på 24 patienter som visade att AKVANO-lösningen gav signifikant bättre effekt än placebo. I jämförelsen med LEO Pharmas produkter Daivonex salva och lösning skriver Lipidor att minskningen av psoriasis-placken var "jämförbar" mellan AKP01 och de två olika LEO-produkterna.

Utöver denna studie har AKP01 också testats i en tolerabilitetsstudie på 33 patienter och i stabilitetsstudier som ger underlag för att hävda 18 månaders lagerhållning. Ännu viktigare är ett användartest där de kosmetiska egenskaperna hos AKVANO testades på 31 patienter med mild till måttlig psoriasis, tidigare behandlade med Daivonex-salva. Enligt bolaget föredrog "en tydlig majoritet" av deltagarna AKVANO, bland annat på grundval av att den inte klibbar lika länge som salvan.

Studien utfördes av Svenska Psoriasis-förbundets klinik och visade att 74 procent av de 31 utvärderade patienterna föredrog AKVANO-sprejen jämfört med en vanlig salva. Användartestet av AKVANO-lösningen ligger i botten på vår prognos att Lipidors psoriasis-produkter kan ta marknadsandelar från befintliga topikala krämer och salvor för psoriasis-patienter baserat på en mer användarvänlig profil.

AKP02 – bolagets stora tillgång

Utvecklandet av AKP02 har utsikter att avsevärt stärka Lipidors erbjudande om en produktlinje för topikal behandling av psoriasis. AKP02 är ett kombinationspreparat av de båda ledande psoriasis-behandlingarna kalcipotriol (en syntetisk vitamin D3 analog) och den kraftfulla kortikosteroiden betametason dipropionat (KP/BM).

Segmentet för kombinationsbehandlingar för topikal behandling av psoriasis är redan klart större än enproduktsegmentet, men fortsätter också att växa, möjligen beroende på att marknadsledaren LEO Pharma aktivt driver på att växla patienter från äldre monoterapi-preparat till bolagets nya kombo Enstilar. Kliniska studier har visat att kombinationen av dessa båda behandlingar reducerar sjukdomen mer effektivt än de båda substanserna kalcipotriol och betametason var för sig på egen hand. Effekten kommer dock till ett pris av ökade

biverkningar, bland annat påverkan från betametason på hudens elasticitet.

I juli i år meddelade Lipidor att man ingått ett avtal om AKP02 med Cadila. AKP02-studien ska påbörjas under första kvartalet nästa år och Lipidor uppger att studien kommer täckas av bolagets befintliga kassa. Studien förväntas vara slutförd under sista kvartalet 2021 och redovisas under första kvartalet 2022. Genom att själv finansiera AKP02-studien med egen kassa behåller bolaget alla rättigheterna till framtida intäkter, till skillnad från i fallet med AKP01, där studien finansierades genom att ge bort 60 procent av framtida intäkter.

Lipidor betecknar studien som en fas 3-studie, vilket ska betyda att den är registreringsgrundande i USA och EU. Studien omfattar 270 patienter, lika många som i AKP01-studien. Avsikten är att visa jämbördig eller bättre behandlingseffekt (non-inferiority) jämfört med en befintlig kombinationsprodukt mot mild till måttlig psoriasis, antingen Daivobet eller Enstilar. Av bolagets delårsrapport framgår att planen är att jämföra AKP02 mot den äldre produkten Daivobet, en salva innehållande kombinationen betametason och kalcipotriol. Daivobet får ses som en mindre utmanande jämförelse än Enstilar.

Valet av jämförelse kan få effekt på det kommersiella värdet av AKP02. Enstilar säljs med premium mot Daivobet, men motivet att välja Daivobet kan också bero på att det är svårt av praktiska skäl att genomföra en Enstilar-studie. En studie mot Enstilar skulle också vara en mer krävande klinisk utmaning, eftersom Enstilar har visat bättre effekt än Daivobet i tidigare studier. I LEO Pharmas registreringsgrundande studie visade Enstilar att behandlingen hade visat större effekt enligt PASI-skalan efter 4 veckor än vad Daivobet visade efter 8 veckors behandling.

Material till den kliniska studien av AKP02 kommer att levereras av den finska kontraktstillverkaren Medfiles. Leverantör av material till studien av AKP01 var bolagets delägare, det schweiziska bolaget Cerbios Pharma. Material till AKP02-studien börjar att produceras redan nu under hösten.

Vetenskaplig bakgrund till kombo-behandling

Vitamin D3 receptor-stimulerande medel som kalcipotriol och kortikosteroider som betametason dipropionat har var för sig visat klinisk effekt i behandling av patienter med mild till måttlig psoriasis. Kortikosteroider är kända för att ha kraftfull anti-inflammatorisk effekt genom att blockera olika inflammatoriska processer i kroppen.

Vitamin D3 receptor-stimulerande medel verkar ha nedtryckande effekt på immunförsvarets T-celler. Det har blivit mer accepterat under senare tid, bland annat genom LEO-finansierade studier¹, att betrakta de två komponenternas effekter som synergistiska.

LEO dominerar psoriasis-marknad

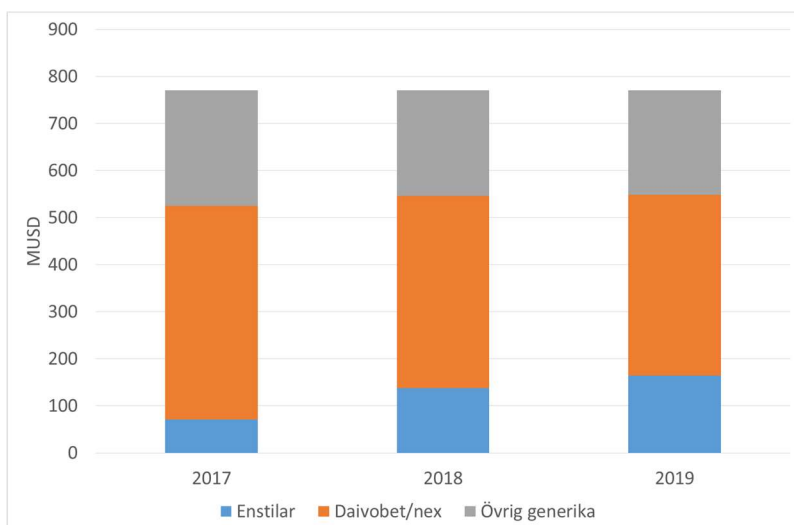
Det danska läkemedelsbolaget LEO Pharma har skaffat sig en tydligt ledande position inom topikal behandling av mild till måttlig psoriasis, vad som också brukar beskrivas som första linjens behandling så länge sjukdomen inte breder ut sig och förvärras.

LEOs portfölj av kalcipotriol-baserade psoriasis-medel hade 2019 en försäljning på drygt 500 MUSD. Om Datamonitors uppgifter om en total kalcipotriol-marknad om 770 MUSD används som nämnare, motsvarande LEOs försäljning en marknadsandel på 70 procent. Möjligen tyder siffrorna på att totalmarknaden är större än vad Datamonitor anger. LEO Pharma har varit framgångsrikt i att behålla sin dominerande position sedan början av 2000-talet. Försäljningen har legat relativt stabilt under de senaste fem åren och i dagsläget utgör den ca 40 procent av LEO-koncernens totala försäljning. Hudsjukdomen psoriasis är alltså bolagets viktigaste affärsområde.

LEO etablerade sig på världsmarknaden för behandling av psoriasis under 1991 med lanseringen av Daivonex. Tio år senare lyckades bolaget kombinera steroiden betametason dipropionat med vitamin D3-analogen kalcipotriol i en salva, kallad Daivobet, samma beståndsdelar som i Lipidors AKP02. 2004 lanserade LEO komboprodukten i USA under varumärket Taclonex och Daivobet utanför USA. Under en längre period sedan 2011 har patenten för dessa produkter stegvis gått ut men bolaget har i stort sett lyckats behålla sina marknadsandelar.

¹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923181115300943>, 2016

Försäljning av LEO-produkter (andel av totala)



Källa: Datamonitor, LEO Pharmas årsredovisningar

Nyckelprodukten i LEOs psoriasis-sortiment heter Enstilar (se diagram ovan). Enstilar lanserades i Europa och USA under 2016. Till skillnad från de äldre produkterna är Enstilar, liksom Lipidors produkt, en sprejdriven lösning. Enstilar används en gång om dagen och bildar ett skum på patientens utsatta hudområden och ska sedan gnuggas in i huden.

Enstilar utgör efter fyra år på marknaden ca 30 procent av LEOs totala försäljning av kalcipotriol-baserade läkemedel. Bolaget arbetar aktivt för att växla patienter från sina gamla produkter, de äldre krämerna och salvorna Daivobet/Daivonex, till Enstilar som enligt uppgift upplevs som mer snabbtorkande och mindre kladdig. Enstilar har också i LEO-finansierade studier uppvisat större förbättring av psoriasis-utslag efter 4 veckors behandling jämfört med 8 veckors behandling med Daivobet.

En introduktion till psoriasis

Psoriasis är en kroniskt återvändande hudinflammation, som påverkar patientens livskvalitet påtagligt, på samma sätt som t ex diabetes eller hjärt-kärl-sjukdomar. Sjukdomen debuterar vanligen i åldern 15-25 år. De bakomliggande orsakerna till sjukdomen är inte säkert fastställda men anses hänga ihop med immunförsvarets funktion. Personer som lider av psoriasis löper ökad risk för att få andra sjukdomar, t ex i hjärta-kärl och ämnesomsättning.

Datamonitor Healthcare uppskattar att det 2019, finns 52,6 million fall av psoriasis i världen, en siffra som förväntas öka till 55,4 miljoner fall vid 2027. Som förstahands-medel vid upptäckt av psoriasis används

oftast den form av topikala beredningar som Lipidor jämför sig med. Dessa behandlingar har betydligt lägre priser än den senare formen av behandlingar, som ges som tabletter eller sprutor, när sjukdomen passerat till ett mer framskridet stadium.

40-60 procent av de drabbade beräknas lida av den mildare formen, som oftast behandlas med topikala beredningar, såsom krämer och salvor. Behandlingen inleds ofta med receptfria produkter men över tiden söker patient läkarhjälp och vänder sig till receptbelagd medicin. 6 av 10 psoriasis-patienter använder receptbelagt läkemedel.

Till gruppen mild psoriasis räknas patienter med utslag eller plack som täcker upp till 3 procent av kroppsytan. Måttlig psoriasis utsträcker sig upp till 10 procent av kroppsytan och därutöver anses sjukdomen som svår. I högre ålder kan sjukdomen övergå till den mer besvärliga formen artritisk psoriasis.

Topikala formuleringar innehållande en kortikosteroid, t ex betametason och/eller vitamin D-analogen kalcipotriol, rekommenderas som behandling av patienter med mild till måttlig psoriasis. En kortikosteroid har länge ansetts som första linjens behandling men trenden i marknaden är att kombinationsbehandling steroid plus vitamin D-analog tar över rollen som förstahandsval. Ytterligare ett sätt att behandla mild psoriasis är ljusbehandling, antingen i form av resor till soliga länder eller i form av konstgjord UV-strålning.

Studier har visat att patienterna upplever att den dagliga vanan att lägga salva, gel eller kräm på hudplacket är en långdragen och tröttsam procedur. Patienten vill att den beredning som används ska vara enkel och snabb att applicera, att den snabbt absorberas av huden och att den inte ska upplevas som kladdig. Mot denna bakgrund kan en snabbtorkande sprej-teknologi som Lipidors AKVANO ha framgång i denna patientgrupp.

AKP07 mot atopisk dermatit

Lipidors projekt AKP07 är på samma sätt som psoriasis-portföljen ett utvecklande av supergenerika, en förbättrad version av ett befintligt läkemedel, Protopic. Protopic är ett ledande preparat i behandlingen av atopisk dermatit. AKP07 ligger i preklinisk fas och det kan bli aktuellt för Lipidor att investera i en klinisk prövning av AKP07.

Den aktiva substansen Protopic är takrolimus, en immunhämmande substans som ursprungligen utvecklades för att vid organtransplantation för att minska immunförsvarets förmåga att stöta bort nya organ. Substansen godkändes senare för behandling av

atopisk dermatit, ett rödflammigt hudexem som kan uppträda på hals, armar och ansikte. Takrolimus, som har mist patentskydd på alla sina marknader, påverkar den underliggande inflammationen i huden och dämpar besväret av hudexemet.

Atopisk dermatit är ett besvärligt hudexem som i första hand drabbar barn. Frekvensen har ökat i den industrialiserade världen och för närvarande uppskattas ca 50 miljoner människor lida av sjukdomen i olika grader, varav ca hälften är barn.

Vi räknar med att Lipidor under 2021-22 kommer inleda en kombinerad fas 1/2-studie under för att utveckla värdet i sitt projekt, förutsatt att finansiering till studien finns. Till Lipidors fördel talar att dagens beredningar av generiskt takrolimus, tillsammans med den ursprungliga versionen Protopic, är salvor som dras med nackdelen att de kladdar på patientens hud under en längre tid. En AKVANO-lösning med takrolimus skulle därigenom kunna vara mer patientvänlig.

Bolagets egen uppfattning är att AKP07 kan sälja för 140-220 MUSD, vilket ska ställas emot att hela takrolimus-marknaden uppgår till ca 400 MUSD, enligt bolagets prospekt. Totalt uppskattar Lipidor marknaden till 600 MUSD, när även vissa kortikosteroider inkluderas. Ursprungligen räknade Lipidor att få ett godkännande för AKP07 under 2024, vilket inte längre ser realistiskt ut eftersom projektet har prioriterats ned till förmån för AKP02. En möjlig utmaning i projektet är att takrolimus har högre molekylvikt, 804 gr/mol, jämfört med övriga substanser som Lipidor utvecklar. Befintliga produkter visar dock att upptaget över huden är tillräckligt bra för att takrolimus ska ha effekt på inflammationen.

AKVANO-affär med Cannasure

I december i fjol meddelade Lipidor att bolaget inleder ett samarbete med det israeliska utvecklingsbolaget Cannasure för att hitta en sprejbar formulering av medicinsk höggradig cannabis. Arbetet med att hitta en AKVANO-beredning för cannabis inleddes vid Cannasures enhet i Tel Aviv. En studie av genomförbarhet av formuleringen väntas utvärderas under årets tredje kvartal men bolaget uppger att redan har preklinisk data som indikerar att cannabis kan formuleras med AKVANO-teknologin. Om studien lyckas har Cannasure en option om global licens för AKVANO-teknologin för cannabisprodukter. Några ekonomiska villkor är inte kända.

Marknaden för kommersiell försäljning av cannabis-produkter uppskattades under 2018 till 10 miljarder USD. Ett ökat fokus på de medicinska fördelarna och ny lagstiftning förväntas leda till att denna marknad växer till 40 miljarder USD på 5-6 års sikt. ²

Cannasure är ett dotterbolag till det israeliska livsmedelsbolaget Solbar Food Technologies. Cannasure är noterat på Tel Aviv-börsen med ett börsvärde om cirka 31 miljoner dollar. Bolaget befinner sig i en uppstart och förväntas komma igång med leverans av medicinsk cannabis på den israeliska marknaden under innevarande år.

Finansiell diskussion och värdering

I vår värdering av bolaget kommer vi fram till ett summerat värde av de olika projekten motsvarande 28 kronor per aktie. I tabellen nedan framgår hur värdena fördelar sig:

| | MSEK | SEK/ aktie | LOA | Topp- prognos (MUSD) | Andel av marknad | AWCC |
|------------------|------------|---------------|-----|----------------------------|---------------------|------|
| AKP02 | 376 | 14,3 | 56% | 100 | 15% | 12% |
| AKP01 | 93 | 3,6 | 80% | 40 | 36% | 12% |
| Psoriasis, total | 470 | 17,9 | | | | |
| AKP03 | 128 | 4,9 | 36% | 95 | 25% | 16% |
| AKP07 | 70 | 2,7 | 25% | 150 | 25% | 16% |
| Plattform/OTC | 75 | 2,9 | | | | |
| Cannasure | 37 | 1,4 | | | | |
| Administration | -36 | -1,4 | | | | |
| Totalt | 743 | 28,3 | | | | |

Beräknat på antal aktier vid utgången av 2021, 26,3 mln aktier

Det stora värdet i Lipidor ligger i bolagets kombinationsprodukt för psoriasis-marknaden, AKP02. Denna produkt ska inom kort testas i en större klinisk studie där vi ser 70 procents sannolikhet att den lyckas med att visa terapeutisk likvärdighet med Daivobet. Vi sätter vidare 80 procents sannolikhet på att denna studie ska vara registreringsgrundande fas 3-studie, det vill säga accepteras av myndigheter utanför Indien. Sammantaget blir sannolikheten för att AKP02 ska nå marknaden 56 procent, vilket är en hög siffra för ett läkemedel som ännu inte är testat på människa.

Finansieringen av bolagets kliniska studie för AKP02 kommer att täckas av befintlig kassa och inlösen av TO1 under hösten som vi räknar med ska inbringa 21 MSEK.

² <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/cannabis-market-201768301.html>

I vårt antagande har vi också lagt en 100-procentig sannolikhet för att AKP02 och AKP01 kommer att licensieras ut under 2021-22. Vi tror att ett medelstort eller stort generikabolag, som vill profilera sig med att marknadsföra förbättrade versioner av äldre produkter, är den mest troliga partnern. Sammantaget sätter vi ett värde på 14,3 kronor per aktie för AKP02, vilket utgör hälften av vår värdering av Lipidor.

Värde av AKP01 begränsas av avtal

Värdet för systerprodukten AKP01 trycks ned av bolagets avtal med Cadila, som gör att ca 40 procent av intäkterna från ett licensavtal stannar hos Lipidor. Dessutom utgör marknaden för rena kalcipotriol-produkter endast 15-20 procent av den totala marknaden för topikala psoriasis-medel. I vårt antagande för AKP01 har vi satt 80 procents sannolikhet på att den redovisade kliniska studien är registreringsgrundande i USA och EU.

I värderingen av AKP01 och AKP02 har vi satt en royalty vid avtal med en partner på 15 procent. Royaltysatsen i ett licensavtal kommer bland annat bero på produkternas slutpris på marknaden. Vi har antagit att AKP01 och AKP02 kommer att prissättas i konkurrens med generika, vilket begränsar bruttomarginalen jämfört med ett läkemedel som inte konkurrerar med generika. Vi uppfattar 15 procent som en bra royaltysats för en produkt med förbättrad formulering i konkurrens med generika.

Vidare har vi förutsatt att Lipidor i ett avtal med en partner kommer att ha rätt till milstolpar som utlöses av olika myndighetsgodkännanden och uppnådda försäljningsmål. Milstolparnas sammanlagda storlek har vi satt till strax under den nivå där vi uppfattar att toppförsäljningen kommer ligga, alltså 140 miljoner dollar.

Samttaget värderar vi AKP01 till 3,6 kronor per aktie. Tillsammans med AKP02, som vi värderar till 14,3 kronor per aktie, står psoriasis-produkterna för 63 procent av vår värdering av Lipidor om 28,3 kronor per aktie.

Värdering av AKP03 och AKP07

Värderingen av AKP03 och AKP07 påverkas av att dessa projekt inte är finansierade för att inleda kliniska studier. Vi tror att värdeutvecklingen för dessa projekt skulle avsevärt förbättras om bolaget investerade uppskattningsvis vardera 20-25 MSEK i projekten. Att döma av studierna för AKP01 och AKP02 kan en så begränsad investering räcka för att visa effekt i jämförelse med andra generiska produkter i en mindre fas 1/2-studie. En investering i klinisk prövning för AKP07 på 25 MSEK ska ställas mot den totala kostnaden för att ta fram en förbättrad

version av ett generiskt läkemedel som, enligt Xspray Pharma, uppskattas till 7-15 miljoner dollar, inklusive investeringar i preklinisk utveckling.

I samband med förra årets börsintroduktion var avsikten att investera 12 MSEK av nyemissionen på 22 MSEK i AKP07. Denna avsikt drogs senare tillbaka när bolaget beslutade att själv ansvara för finansieringen av den kliniska AKP02- studien. I vår värdering av AKP07 sätter vi 25 procents sannolikhet att projektet lyckas uppvisa terapeutisk likvärdighet, som godkänns av läkemedelsmyndigheterna. Vi applicerar ett högre avkastningskrav på projektet, så länge finansieringslösningen är oklar. Sannolikheten för ett godkännande ska jämföras med de 5 procent som ett nytt läkemedel i genomsnitt ges innan det inleder kliniska prövningar.

I förra årets prospekt framstod AKP03 som något längre utvecklat i preklinisk fas jämfört med AKP07. I vårt försök till värdering av AKP03 sätter vi 36 procents chans att projektet kan visa en terapeutisk likvärdighet eller generisk bioekvivalens som godkänns av myndigheterna. Även på detta projekt sätter vi ett högre avkastningskrav så länge finansieringen av en fas 1/2-studie inte är bestämd.

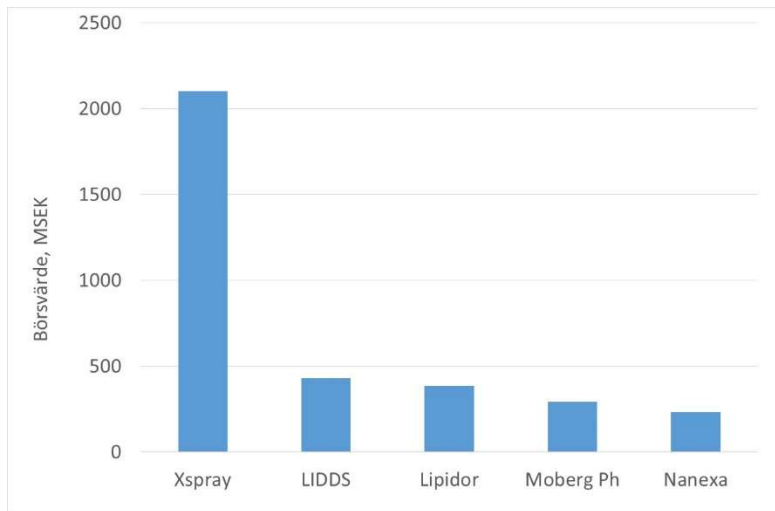
Värdet av en plattform för läkemedelsformulering

Vi är generellt försiktiga att tillskriva en teknologiplattform högt egenvärde utöver de projekt där teknologin används för att ta fram nya produkter. I vår värdering av Lipidor ser vi dock ett långsiktigt värde både i bolagets samarbete med israeliska Cannasure och i den möjlighet som teknologin har för att utgöra bas i utveckling av OTC-produkter och kosmetiska produkter.

Ett exempel är den AKVANO-produkt för handdesinfektion som Aurena Laboratories lanserade för försäljning under årets andra kvartal. I Lipidors räkenskaper nådde produkten en omsättning på 460 000 kronor under andra kvartalet, vilket utslaget på de 130 000 enheter som såldes ger en intäkt på 3,5 kronor per burk. Burkens slutpris i butik är cirka 60 kronor, men vi uppskattar apotekens inköpspris till 20-30 kronor, indikerande att Lipidors andel av försäljningen ligger mellan 15-25 -procent.

I värderingen av bolagets samarbete med den israeliska cannabis-försäljande bolaget Cannasure har vi schablonmässigt antagit att värdet på Lipidors potentiella samarbete utgör 15 procent av Cannasures börsvärde, som bör vara den bästa uppskattningen av Cannasures framtida intäkter.

Börsvärde för andra Stockholms-noterade formuleringsbolag



Triggers i närtid och under 2021

Vi förväntar oss en utvärdering från Cannasure under årets tredje kvartal av bolagets tester med Lipidors AKVANO-teknologi. Även om detta i nuvarande skede är en liten del av värdet i Lipidor tror vi att positiva besked kommer hjälpa aktiekursen med 1-2 kronor. Om Cannasure över tiden börjar marknadsföra en cannabis-version baserad på AKVANO kan samarbetet utveckla sig till en tydligt värdedrivande faktor.

Vidare närmar sig den teckningsperiod som gäller för bolagets 2,1 miljoner teckningsoptioner TO1. Teckningskursen uppgår till 70 procent av ett volymvägt snitt under perioden 29 sept-13 okt. Teckningskursen kan som högst vara 12 kronor och kan inte understiga 9 kronor. Vi tror att ett lyckat utfall i oktober kommer att ge stöd till aktiekursen.

Bolagets målsättning är vidare att teckna ett partnerskap för sina psoriasis-produkter inom tre kvartal. Eftersom data från AKP02-studien inte är klar förrän första kvartalet 2022, räknar vi med ett preliminärt avtal där det kommersiella utfallet bestäms i ett senare skede. I dagsläget tror vi på en betalning under 2021 på 3 MUSD, varav 36 procent tillfallet Lipidor, alltså 9-10 MSEK.

Fortsatta intäkter från samarbetet med Aurena Laboratories spelar också roll för synen på bolagets plattform. Vi avvaktar nyheter om den internationella lansering som Aurena talat om i tidigare PM. Vi skulle också se det som positivt för aktien om bolagets aktieägare under 2021 väljer att investera i något av de prekliniska projekten AKP03 och AKP07.

Sammantaget finner vi värderingen av Lipidors innovativa plattform för tillverkning av läkemedel i sprejform som attraktiv. Möjligen har aktiemarknaden förvirrats av att så många av målsättningarna i bolagets prospekt från förra året har ändrats eller justerats. I grund och botten anser vi dock att bolaget har gjort rätt som valt att behålla rättigheterna till AKP02 och inte hastat in i ett partnerskap som lämnar liten uppsida åt licensgivaren.

Antaganden vid värdering av Lipidors olika läkemedelsprojekt

| AKP01 - Prognos | 2020p | 2021p | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2027p | 2028p | 2033p |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Försäljning, MUSD | | | | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 40 | 10 |
| <i>Andel av marknaden, single use</i> | | | | 4% | 7% | 15% | 23% | 32% | 33% | 10% |
| Milstolpar från partner, MUSD | 38 | 3 | 0 | 15 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Sannolikhet för godkännande (LOA)</i> | | | | 80% | 80% | 80% | 80% | 80% | 80% | 80% |
| <i>Lipidors andel</i> | | 40% | 40% | 40% | 40% | 40% | 40% | 40% | 40% | 40% |
| <i>Royaltynivå</i> | | | | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% |
| Lipidors intäkter, MUSD | | 1,2 | 0,0 | 6,3 | 0,6 | 1,2 | 9,8 | 2,4 | 2,4 | 0,6 |
| <i>Intäkter, MSEK</i> | | 10,4 | 0,0 | 54,8 | 5,2 | 10,4 | 85,3 | 20,9 | 20,9 | 5,2 |
| Diskonteringsfaktor | | 1,12 | | | | | | | | |
| Skattesats | | 20% | | | | | | | | |

Nuvärde för AKP01
eller **93 MSEK efter skatt**
3,6 SEK/aktie

Vår prognos om toppförsäljning på 40 MUSD
ska jämföras med bolagets prognos 40-50 MUSD

| AKP02 - Prognos | 2020p | 2021p | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2027p | 2028p | 2033p |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Försäljning, MUSD | | | | 15 | 30 | 60 | 80 | 90 | 100 | 50 |
| <i>Andel av marknaden, kombo</i> | | | | 2% | 5% | 9% | 12% | 13% | 15% | 7% |
| Milstolpar från partner, MUSD | 80 | | 10 | 30 | 0 | 0 | 40 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Sannolikhet för godkännande (LOA)</i> | | | 56% | 56% | 56% | 56% | 56% | 56% | 56% | 56% |
| <i>Royaltynivå</i> | | | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% |
| Lipidors intäkter, MUSD | | | 10 | 32 | 5 | 9 | 52 | 14 | 15 | 8 |
| <i>Intäkter, MSEK</i> | | | 87 | 281 | 39 | 78 | 452 | 117 | 131 | 65 |
| Diskonteringsfaktor | | 1,12 | | | | | | | | |
| Skattesats | | 20% | | | | | | | | |

Nuvärde för AKP02
eller **376 MSEK efter skatt**
14,3 SEK/aktie

Vår prognos om toppförsäljning på 100 MUSD
ska jämföras med bolagets prognos 90-120 MUSD

| AKP03 - Prognos | 2020p | 2021p | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2027p | 2028p | 2033p |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Försäljning, MUSD | | | | | 10 | 20 | 40 | 80 | 95 | 50 |
| Milstolpar från partner, MUSD | 85 | | | 5 | 20 | 0 | 30 | 0 | 30 | 0 |
| <i>Sannolikhet för godkännande (LOA)</i> | | | | | 36% | 36% | 36% | 36% | 36% | 36% |
| <i>Royaltynivå</i> | | | | | 12% | 12% | 12% | 12% | 12% | 12% |

Det är vår uppfattning att Lipidor för att nå dessa framtida intäktsströmmar
måste investera ca 25 MSEK i AKP03, pengar som i dagsläget inte finns.

En nyemission på MSEK 25 skulle addera mln 1,7 nya aktier

I väntan på besked om finanseringen för klinisk utveckling värderar vi projektet med rabatt.

Nuvärde för AKP03
eller **128 MSEK efter skatt**
4,9 SEK/aktie

Vår prognos om toppförsäljning på 95 MUSD
ska jämföras med bolagets prognos 95-115 MUSD

| AKP07 - Prognos | 2020p | 2021p | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2027p | 2028p | 2033p |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Försäljning, MUSD | | | | | 10 | 30 | 60 | 100 | 130 | 150 |
| Milstolpar från partner, MUSD | 120 | | | 10 | 0 | 20 | 40 | 0 | 0 | |
| <i>Sannolikhet för godkännande (LOA)</i> | | | | | 25% | 25% | 25% | 25% | 25% | 25% |
| <i>Royaltynivå</i> | | | | | 13% | 13% | 13% | 13% | 13% | 13% |

Det är vår uppfattning att Lipidor för att nå dessa framtida intäktsströmmar
måste investera ca 25 MSEK i AKP07-projektet.

En nyemission på MSEK 25 skulle addera mln 1,7 nya aktier

I väntan på besked om finanseringen för klinisk utveckling värderar vi projektet med rabatt.

Nuvärde för AKP07
eller **70 MSEK efter skatt**
2,7 SEK/aktie

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 avsedda 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